

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларын бекіту туралы

Күшін жойған

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 25 тамыздағы № 680 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2015 жылы 2 қазанда № 12133 болып тіркелді. Күші жойылды - Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығымен.

Ескерту. Күші жойылды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің 28.10.2020 № ҚР ДСМ-165/2020 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Ескерту. Бұйрықтың тақырыбы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

"Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі Кодексінің 67-бабының 3-тармағына сәйкес **БҰЙЫРАМЫН:**

1. Қоса беріліп отырған Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидалары бекітілсін.

Ескерту. 1-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті :

1) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді;

2) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркегеннен кейін күнтізбелік он күннің ішінде мерзімді баспасөз басылымдарына және "Әділет" ақпараттық-құқықтық жүйесінде ресми жариялауға жіберуді;

3) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің интернет-ресурсына орналастыруды;

4) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркегеннен кейін он жұмыс күні ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің Заң қызметі департаментіне осы тармақтың 1), 2) және 3) тармақшаларында көзделген іс-шаралардың орындалуы туралы мәліметті ұсынуды қамтамасыз етсін.

3. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму вице-министрі А.В. Цойға жүктелсін.

4. Осы бұйрық алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін қолданысқа енгізіледі.

*Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрі*

Т. Дүйсенова

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрінің
2015 жылғы 25 тамыздағы
№ 680 бұйрығымен бекітілген

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидалары

Ескерту. Қағиданың тақырыбы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1. Жалпы ережелер

1. Осы Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидалары (бұдан әрі – Қағидалар) "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі Кодексінің 67-бабының 3-тармағына сәйкес әзірленген және дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды шығару және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу тәртібін айқындайды

Ескерту. 1-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

2. Осы Қағидаларда мынадай негізгі ұғымдар пайдаланылады:

1) айқастырылған контаминация – заттың, материалдардың немесе өнімнің басқа заттармен, материалдармен немесе өніммен ластануы;

2) аралық өнім – дайын өнімге айналғанға дейін өндірістік процестің кейінгі сатыларынан өтуге тиіс ішінара өңделген шикізат;

3) бастапқы материалдар – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру үшін пайдаланылатын қапталған материалдардан басқа кез келген зат (шикізат, аралық өнім немесе дәрілік субстанция);

4) дайын өнім – соңғы буып-түюді қоса алғанда, технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен фармацевтикалық өнім;

5) дәрілік зат пен медициналық бұйымдардың сапасы – дәрілік зат пен медициналық бұйымдардың мақсаты бойынша әсер ету қабілетіне ықпал ететін қасиеттері мен сипаттамаларының жиынтығы;

6) дәрілік затты өндіруші ұйым - өндіруді жүзеге асыратын заңды тұлға;

7) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру – шикізатты, материалдарды және жартылай фабрикаттарды алумен, технологиялық процестермен, оның ішінде оның сатыларының біреуін жүзеге асырумен, өндірілген өнімді сақтаумен және өткізумен, сондай-ақ оларды бақылаудың барлық түрлерімен байланысты дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сериялық шығару үшін қажетті барлық жұмыстардың жиынтығын қамтитын фармацевтикалық қызмет;

8) елеулі өзгерістер – белгіленген деңгейден асқан тұрақтылықты жеделдетілген сынау кезінде дәрілік заттардың сапасы көрсеткіштерінің өзгеруі;

9) жартылай өнім – өңдеудің бір немесе бірнеше сатысынан өткен және кейіннен дайын өнім алу үшін пайдаланылатын өнім;

10) жарамдылық мерзімі – мерзімі асқаннан кейін дәрілік зат пен медициналық бұйымдарды қолдануға болмайтын күні;

11) карантин – оларды өткізуге шығару, іріктеу немесе қайта өңдеу туралы шешім шығарылғанға дейін жеке немесе басқаша оқшаулатылған бастапқы немесе қаптама материалдардың, аралық, буып-оралмаған немесе дайын өнімдердің статусы;

12) контаминация - өндіру, сынамаларды іріктеу, қаптамада буып-орау немесе қайта буып-орау, сақтау немесе тасымалдау барысында бастапқы материалға, аралық өнімге немесе дәрілік субстанцияға химиялық немесе микробиологиялық қоспалардың не басқа материалдың қажетсіз енгізілуі;

13) калибрлеу - өлшеу құралдарының метрологиялық сипаттамаларының нақты мәндерін және (немесе) мемлекеттік метрологиялық қадағалауға жатпайтын өлшеу құралдарының пайдалануға жарамдылығын анықтау

мақсатында осы өлшеу құралының көмегімен алынған көлем мәні мен эталон көмегімен белгіленген көлемнің тиісті мәнінің арасындағы арақатынасты айқындайтын операциялар жиынтығы;

14) климаттық аймақ – жыл ішінде белгілі бір климат жағдайлары басым болатын аймақ;

15) қайта бақылау кезеңі – қабылдау кезіндегі бақылау күнінен келесі бақылау күніне дейінгі уақыт кезеңі, ол кезде тиісті сақтау жағдайларында тұрақты дәрілік субстанция дәрілік заттың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік-техникалық құжаттың талаптарына сәйкес келеді;

16) қаптама материалы – ыдыс, қаптама және қосымша қаптама заттарды дайындауға арналған материал. Қаптама материалдары препаратпен тікелей байланыста болуына немесе болмауына байланысты бастапқы немесе қайталама деп бөлінеді;

17) қолдану кезеңі – еріту жолымен дайындалған немесе көп дозалы контейнерде тұрған дәрілік зат алғаш ашылғаннан кейін оны пациенттің пайдалануына болатын уақыт кезеңі;

18) орташа кинетикалық температура – сынақ температурасы мен уақытының осы арақатынасы кезінде оның ыдырау кинетикасына әсер ететін дәрілік затты сақтаудың есептік орташа жылдық температурасы;

19) өлшеу құралдарын тексеру - өлшеу құралдарының белгіленген техникалық және метрологиялық талаптарға сәйкестігін анықтау және растау мақсатында мемлекеттік метрологиялық қызмет немесе басқа аккредиттелген заңды тұлғалар орындайтын операциялар жиынтығы;

20) өндіру процесіндегі бақылау (өндірістік бақылау) – өнімдердің өзіндік ерекшеліктеріне сәйкестігін қамтамасыз ету үшін процесті бақылау және қажет болған жағдайда реттеу мақсатында технологиялық процесс кезінде жүзеге асырылатын тексеру;

21) өндірістік нұсқаулық - өндірушінің өндірістік процестің белгілі бір бөлігін регламенттейтін ішкі құжаты;

22) өндірістік санитария – қауіпті өндірістік факторлардың қызметкерлерге әсерін жоятын немесе азайтатын ұйымдастыру іс-шаралары мен техникалық құралдар жүйесі;

23) өндірістік үй-жайлар – өндірістік процесс, сапаны бақылау жүзеге асыратын арнайы ғимараттарда орналасқан үй-жайлар;

24) өндірістің технологиялық регламенті – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды шығару әдістерін, технологиялық нормативтерді, техникалық құралдарды, өндірістегі технологиялық процестерді жүргізу шарттары мен тәртібін белгілейтін нормативтік құжат;

25) сынамаларды іріктеу – олардың сапасын анықтау үшін шикізаттың, аралық және дайын фармацевтикалық өнім үлгілерін (сынамалардың) алу іс-шаралары;

26) сапаны бақылау қызметі – өндірушінің сапаны қамтамасыз етуге және сапаны бақылауға жауапты құрылымдық бірлігі (бөлім, сынақ зертханасы);

27) сақтау мерзімі – тиісті сақтау жағдайларында дәрілік зат пен медициналық бұйымның сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік құжат талаптарына сәйкес келетін уақыт кезеңі;

28) стандартты операциялық жұмыс әдістемесі – осы препарат немесе зат үшін ерекше болуы міндетті емес, бірақ операциялардың жекелеген түрлерін орындау бойынша: тазалау, ауыстырып кию, қоршаған ортаны бақылау, сынамаларды іріктеу, сынақтар жүргізу, жабдықты пайдалану бойынша ортақ сипаты бар жұмыстарды жүзеге асыру жөніндегі нұсқаулықтарды көрсететін бекітілген жазбаша әдістеме;

29) түзету әрекеттері – тиісті сәйкессіздіктерді, ақауларды немесе технологиялық процеске әсер ететін қажетсіз жағдайды жою үшін қабылданатын әрекеттер;

30) технологиялық нұсқаулықтар – технологиялық процесті жүргізу тәртібі туралы мәліметтерді қамтитын өндірістік нұсқаулықтардың түрі;

31) техникалық талаптар - өндірілетін және өткізілетін медициналық бұйымдардың нақты типіне, маркасына, моделіне, түріне қойылатын қабылдау қағидалары мен бақылау әдістерін қоса алғандағы техникалық талаптарды белгілейтін, өндіруші бекіткен стандарттау жөніндегі нормативтік құжат;

32) технологиялық процесс – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндірумен байланысты операциялар, оның ішінде шикізат алу, қайта өңдеу, қаптама және дайын өнім алу;

33) тұрақтылықты нақты уақытта сынау (тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау) – сақтау мерзімін белгілеу, шартты сақтау мерзімін растау және дәрілік затты сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу мақсатында жүргізілетін сынақтар ;

34) тұрақтылықты стрестік жағдайлардағы сынақ (тұрақтылықты стрестік сынақ) – жаңа дәрілік субстанциялар мен олардан дайындалған дәрілік заттардың еріксіз ыдырау процесін зерттеу мақсатында жүргізілетін сынақ;

35) тұрақтылық – дәрілік заттың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік құжатта белгіленген шекте тиісті сақтау жағдайлары кезінде сақтау мерзімі/қайта бақылау кезеңі ішінде дәрілік заттың қасиетін сақтау қабілеті;

36) тұрақтылықтың өзіндік ерекшелігі – жарамдылық мерзімі аяқталғанға немесе қайта бақылау күніне дейін дәрілік заттың сапасы сәйкес келуге тиіс талаптар тізбесі;

37) тұрақтылықты жеделдетілген сынақ – дәрілік заттардың ұзақ мерзімді сынақтардың қашықтықтағы әсерлерін және регламенттелетін сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқулардың әсерін бағалау мақсатында жүргізілетін сынақ;

38) хаттамалар – өнімнің өткізілуін қоса алғанда, әрбір сериясының өндірілу барысын, сондай-ақ дайын өнімнің сапасына қатысы бар барлық факторларды көрсететін құжаттар;

39) шартты сақтау мерзімі (алдын ала сақтау мерзімі) – тұрақтылықты жеделдетілген сынақ негізінде белгіленген сақтау мерзімі.

Ескерту. 2-тармаққа өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

3. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың өндірісін "Рұқсаттар мен хабарламалар туралы" 2014 жылғы 16 мамырдағы Қазақстан Республикасының Заңында белгіленген тәртіппен берілген фармацевтикалық қызметке лицензия және дәрілік заттарды өндіруге не медициналық бұйымдарды өндіруге лицензияға қосымша алған дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдардың айналысы саласындағы субъектілер жүзеге асырады.

Ескерту. 3-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

4. Дәрілік заттарды өндіруге арналған үй-жайлар мен жабдықта дәрілік емес өнім өндірілмейді.

5. Өндірілген және әкелінетін дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар құрамында Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің міндетін атқарушының 2009 жылғы 9 қарашадағы № 670 бұйрығымен бекітілген, нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізіліміне № 5872 болып тіркелген, Қазақстан Республикасында қолдануға тыйым салынған бояғыштар мен қосалқы заттардың тізбесіне сәйкес бояғыштар мен қосалқы заттар қамтымайды.

Ескерту. 5-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

6. Дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдарды өндіру тоқтатылған кезде өндіруші дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік органға үш жұмыс күн ішінде хабарлайды.

Ескерту. 6-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

7. Тұрақтылыққа сынақ жүргізу және сақтау мерзімі мен қайта бақылауды белгілеу дәрілік заттарға жүзеге асырылады. Медициналық бұйымдарды пайдаланудың кепілдікті мерзімі белгіленеді.

Ескерту. 7-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

2-тарау. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және сапасын бақылау тәртібі

Ескерту. 2-тараудың тақырыбы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

8. Дәрілік заттарды өндіру мен олардың сапасын бақылауды ұйымдастыру өнімнің оның мақсатына сәйкес келетін сапа стандарттары бойынша, сондай-ақ тіркеу құжаттарының, клиникалық зерттеулер хаттамасының және осы өнімнің нормативтік құжатының талаптарына сәйкес тұрақты түрде өндірілетініне және бақыланатынына кепілдік беретін сапаны басқару бөлігі болып табылады.

Ескерту. 8-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

9. Сапаны қамтамасыз ету басқарушы персоналдың басты міндеті болып табылады және өндірушінің әр түрлі бөлімшелерінің барлық деңгейдегі персоналының, сондай-ақ өнім берушілер мен дистрибьюторлардың қатысуы мен жауапкершілігін талап етеді.

10. Сапаны қамтамасыз ету үшін толық құжаттандырылатын, ал тиімділігі бақыланатын сапаны қамтамасыз етудің әзірленген және дұрыс ұйымдастырылған жүйесі бар. Оның барлық құрамдас бөліктері білікті персоналмен, тиісті үй-жайлармен, жабдықпен қамтамасыз етіледі.

11. Сапаны қамтамасыз ету жүйесі ұйымдық құрылымды, рәсімдерді, процестер және ресурстарды қамтиды.

Сапаны қамтамасыз ету жүйесі құжат түрінде ресімделеді. Өндіруші басшылықтың жауапкершілігін қоса алғанда сапаны басқару жүйесінің сипаттамасын және әр түрлі процестердің құжат түрінде ресімделуін және қандай да бір бақылаулардың бағалануын қамтамасыз ету үшін толық нұсқаулықтарды қамтитын сапа жөніндегі нұсқаулықты немесе соған ұқсас құжатты бекітеді.

12. Өндіруші:

1) құжаттарда жазылған талаптардың бір мағыналы түсіндірілуін және ұйым құжаттамасының уақтылы қайта қаралуын;

2) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың өндірісінде пайдаланылатын материалдар мен барлық өндіріс процестерінің толық регламенттелуін;

3) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың жекелеген сериясын (партиясын) өндіру процесіндегі барлық технологиялық және қосымша операциялардың тіркелуін;

4) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың әрбір сериясын (партиясын) өндіру тарихының қадағалануын;

5) өндіріс процестері мен құжаттаманың өзгеруін бақылауды;

6) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру процесін көрсететін құжаттаманың осы серияның жарамдылық мерзімі аяқталғаннан кейін кемінде бір жыл сақталуын;

7) белгіленген сақтау мерзімі ішінде мұрағат материалдары мен құжаттардың сақталуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталуын;

8) тиісті қызметкерлердің құжаттарына қолжетімділікті қамтамасыз етеді.

Ескерту. 12-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

13. Өнім берушілерден сатып алынатын бастапқы материалдарды жеткізу жағдайы, оларға өндіруші бекіткен және өнім берушімен келісілген оларға арналған құжатта көрсетіледі.

14. Олармен жұмыс істеуді, таңбалануын, қаптаманы қоса алғанда бастапқы материалдарды өндірумен және бақылаумен байланысты барлық аспектілер, сондай-ақ жарнамалау және өнімді іріктеу рәсімдері өнім беруші мен өндіруші арасында келісіледі.

15. Барлық бастапқы шикізат, қаптама материалдары және өнім сериялары бойынша бөлінуін және қойма қорларын пайдаланудың кезектілігін қамтамасыз ететін тәртіпте өндіруші белгіленген жағдайларда сақталады.

16. Бастапқы шикізатты не өнімді басқа бастапқы шикізатпен не өнім контаминациясына жол берілмейді. Кездейсоқ айқастырылған контаминация қаупі шаңның, газдардың, булардың, аэрозольдердің немесе микроағзалардың бақыланбайтын таралуы нәтижесінде, бастапқы шикізат пен өнімді өңдеу нәтижесінде, жабдықта және персоналдың киімінде қалдықтардың болуы салдарынан пайда болады.

17. Шатастыру немесе айқастырылған контаминация қаупін болдырмау қамтамасыз етілмесе, бір үй-жайда әр түрлі өніммен операцияларды бір уақытта немесе бірінен кейін бірін жүргізуге болмайды.

18. Өндіріс басшысы:

1) қажетті сапаға қол жеткізу үшін бекітілген құжаттамаға сәйкес өнімнің өндірілуі мен сақталуын қамтамасыз етеді;

2) өндірістік операцияларға қатысты нұсқаулықтарды бекітеді және олардың нақты орындалуын қамтамасыз етеді;

3) сапаны бақылау бөлімшесіне берер алдында оған уәкілетті персоналдың бағалауын және өндірістік жазбаларға қол қоюын қамтамасыз етеді;

4) бағынысты құрылымдық бөлімшенің жұмысын, үй-жайлардың күтіп-ұсталуын және жабдықты пайдалану мен техникалық қызмет көрсетуді бақылау;

5) тиісті валидацияның жүргізілуін қамтамасыз етеді;

6) бағынысты құрылымдық бөлімше персоналын қажетті алғашқы және кейінгі үздіксіз оқытудың жүргізілуін қамтамасыз етеді.

19. Сапаны бақылау бөлімшесі басшысы:

1) бастапқы шикізат, қаптама материалдарын, сондай-ақ аралық, өлшеп-орап және дайын өнімді мақұлдайды немесе одан бас тартады;

2) серияға арналған құжаттарды бағалайды;

3) барлық қажетті сынаулардың өткізілуін қамтамасыз етеді;

4) ерекшеліктерді, сынамаларды іріктеу жөніндегі нұсқаулықтарды, сынақ әдістерін және сапаны бақылау жөніндегі басқа рәсімдерді бекітеді;

5) бағынысты құрылымдық бөлімшенің жұмысын, үй-жайлардың күтіп-ұсталуын, жабдықтың пайдаланылуы мен оған техникалық қызмет көрсетуді бақылайды;

6) тиісті валидацияның жүргізілуін қамтамасыз етеді;

7) бағынысты құрылымдық бөлімше персоналына қажетті алғашқы және кейінгі үздіксіз оқытудың жүргізілуін қамтамасыз етеді.

20. Өндіріс және сапаны бақылау бөлімшесінің басшыларының сапаға қатысты ортақ немесе бірлесіп орындалатын міндеттері бар, олар мыналарды қамтиды:

оларға өзгерістер енгізуді қоса алғанда, стандартты операциялық процедураларды және басқа құжаттарды бекіту;

өндірістік ортаны мониторингілеу және бақылау;

өндірістік гигиенаны бақылау;

процестер валидациясы;

персоналды оқыту;

бастапқы шикізат пен қаптама материалдарын жекізушілерді бекіту және мониторингілеу;

бастапқы материал мен өнімді сақтау шарттарын белгілеу және мониторингілеу;

жазбаларды сақтау;
осы Қағидалардың талаптарына сәйкестікті мониторингілеу;
өнім сапасына әсер ететін факторларды мониторингілеу мақсатында тексеру,
зерттеу және сынамалар алу.

1-параграф. Өндіру

21. Өндіру кезіндегі технологиялық процесс нормативтік-техникалық құжаттың талаптарына сәйкес келетін дайын өнімді шығаруды қамтамасыз ету мақсатында өндіру әдістерін, технологиялық нормативтерді, техникалық құралдарды, өндірудегі технологиялық процестерді жүргізу талаптары мен тәртібін, өндіру процесіндегі бақылауды айқындайтын технологиялық регламентке сәйкес жүзеге асырылады.

22. Технологиялық процесті білікті персонал жабдық пен аспаптарды қолдана отырып, өндірушінің технологиялық регламентіне сәйкес осы мақсаттарға арналған арнайы үй-жайларда орындайды және бақылайды.

23. Рұқсат етілген шектен тыс ауытқулардың болмауына кепілдік беру үшін өндіруші өнімнің шығарылуын бақылауды және оны техникалық регламент деректерімен сандық салыстыруды жүргізеді.

24. Дәрілік зат пен медициналық бұйымның әрбір өндірістік сериясына өндіруші белгілеген нысан бойынша өндіруші серия хаттамасын жасайды.

Ескерту. 24-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

25. Дәрілік зат пен медициналық бұйым сериясының хаттамасында технологиялық процесс барысында әрбір қабылданған іс-қимыл белгіленеді, күні қойылады және әрбір технологиялық процесс үшін жауапты тұлға қол қояды.

Ескерту. 25-тармақ жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

26. Өндіруді ұйымдастыруға қойылатын негізгі талаптар:

1) барлық өндірістік процестер регламенттеледі, жинақталған тәжірибені ескере отырып жүйелі түрде қайта қаралады, сондай-ақ дәрілік зат пен медициналық бұйымның сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік құжатқа сәйкес талап етілетін сапада тұрақты өндіруді қамтамасыз ету қабілеті расталады;

2) өндірістік процестің шекті кезеңдері және процестің елеулі өзгерістері валидациядан өтеді;

3) мыналардың:

оқытылған, тиісті біліктілігі бар персоналдың;
үй-жайлар мен аудандардың;
жабдықтың және оған қызмет көрсетудің;
бастапқы шикізат пен қаптама материалдарының;

фармацевтикалық сапа жүйесіне сәйкес бекітілген рәсімдер мен нұсқаулықтардың;

сақтау және тасымалдау жағдайларының болуын қоса алғанда, осы Қағидалардың талаптарын орындау үшін қажетті жағдайлар қамтамасыз етіледі;

4) нұсқаулықтар мен рәсімдер жазбаша нысанда түсінікті және бір мағыналы етіп көрсетіледі; құжаттарда көрсетілген талаптар бір мағынада түсіндіріледі және ұйым құжаттамасы уақтылы қаралады;

5) өндіру процесінде белгіленген әдістемелер мен нұсқаулықтарда талап етілетін кезеңдердің нақты өткізілуін, сондай-ақ өнімнің саны мен сапасының белгіленген нормаларға сәйкес келетінін құжат түрінде растайтын қағаз, электрондық немесе басқа тасығышта жазбалар құрастырылады;

6) барлық ауытқулар құжат түрінде ресімделеді және ауытқу себебін анықтау және тиісті түзету және алдын алу іс-қимылын жүзеге асыру мақсатында зерттеледі;

7) аралық өнімді бақылау, өндіру барысындағы бақылау жүргізіледі және валидация жүзеге асырылады;

8) дәрілік зат пен медициналық бұйым сериясының хаттамасы өткізуді қоса алғанда дайын өнімнің нақты сериясын өндіру барысының қадағалануын қамтамасыз ететін, сондай-ақ дайын өнім сапасына қатысы бар барлық факторлар туралы ақпараттың толық көлемін қамтиды;

9) Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік субстанциялар немесе жартылай өнімдер пайдаланылады немесе тиісті өндірістік практика жағдайларында өндірілген дәрілік субстанциялар;

10) дәрілік заттарды өндіру үшін қажетті дәрілік субстанциялар мен жартылай өнімдерді сатып алу дәрілік заттарды өндіретін немесе дәрілік заттарды көтерме саудада өткізетін тұлғалардан ғана жүзеге асырылады;

11) белгіленген сапа талаптарына сәйкессіздігі анықталған немесе болжанатын өндірілген және өткізілген дайын өнімнің кез келген сериясын қайтару (кері шақыру) жүйесі әзірленген және қолданыста;

12) сапасы тиісті емес өнімге қатысты және ұқсас жағдайларға жол бермеу үшін өткізілген өнім сапасына қатысты наразылықтар қаралады, себептер зерттеледі және тиісті шаралар қабылданады;

13) зерттеу нәтижелері бойынша тиісті түзету және (немесе) алдын алу әрекеттері айқындалады және қабылданады. Мұндай іс-қимылдың тиімділігін

сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына сәйкес өндіруші тексереді және бағалайды;

14) уәкілетті тұлға шығаруға рұқсат бергенге дейін дәрілік заттарды азаматтық айналымға енгізуге жол берілмейді. Уәкілетті тұлға дәрілік заттың әрбір сериясы тіркеу құжаттарының және осы Қағидалардың талаптарына сәйкес өндірілгенін және бақыланғанын куәландырады;

15) қабылданған шаралар арқылы сақтау кезінде толық жарамдылық мерзімі ішінде және кейінгі айналыста дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз етеді;

16) аудитін жүргізіледі. оған сәйкес фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігі мен жарамдылығы тұрақты бағаланады.

Ескерту. 26-тармаққа өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

27. Барлық технологиялық процесті орындау барысында барлық материалдар, оның ішінде буып-түйілмеген дайын өнім қаптамалары, негізгі жабдық, қажет болған кезде үй-жайлар да өндірілген өнімді немесе материалды, оның дозасы мен сериясының нөмірін көрсете отырып маркаланады, технологиялық процестің кезеңі көрсетіледі.

28. Қаптамадағы, жабдықтағы немесе үй-жайлардағы таңбалау нақты, біркелкі, бар, өнімнің мәртебесін көрсететін түсті таңбалама да қолданылады (мысалы: "карантин", "қабылданды", "жарамсыз деп танылды", "таза").

29. Барлық материалдар мен өнім сериялардың жеке бөлінуін және олардың қоймадағы айналымын қамтамасыз ететін тәртіпте өндіруші белгілеген тиісті жағдайларда сақталады.

Дайын өнімді сақтау дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар мен сапасының сақталуын қамтамасыз ететін үй-жайларда жүзеге асырылады.

Ескерту. 29-тармаққа өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

30. Улы, есірткі құралдарын, психотроптық заттарды, прекурсорларды, отқа қауіпті, жарылу қаупі бар заттарды және сақтау мерзімі шектеулі дәрілік заттарды сақтау, оларды сақтаудың тиісті шарттарын сақтай отырып жүзеге асырылады.

2-параграф. Сапаны бақылау

31. Сапаны бақылау сынамаларды іріктеуді, барлық тиісті сынаулар мен тексеру жүргізуді, шығаруға рұқсатты ұйымдастыру, құжаттандыру және беру

рәсімдерін, сапасы қанағаттанарлық деп танылмаса, материалдарды пайдалануға, ал өнімді сату мен жеткізуге жол бермеуді қамтиды.

32. Сапаны бақылау қызметі сынауларды, тексерулерді орындайды және өнім сапасына қатысты кез келген шешімдерді қабылдауға қатысады. Сапаны бақылау бөлімінің тәуелсіз болуы бақылауды қамтамасыз етудің негізгі қағидаты болып табылады.

33. Сапаны бақылау қызметі дайын фармацевтикалық өнім алу мақсатында: шикізатты, материалдарды, жартылай фабрикаттарды, негізгі өндіріске арналған жиынтықтаушы бұйымдарды кіріс бақылауды;

өндіру процесіндегі аралық бақылауды;

бастапқы шикізатты сақтау үй-жайларынан өндіруге және цехтан цехқа беру жөніндегі талаптардың сақталуын бақылауды;

дайын фармацевтикалық өнімді бақылауды және жыл сайын белгіленген жарамдылық мерзімі ішінде және аяқталғаннан кейін бір жыл ішінде дәрілік заттардың тұрақтылығын бақылауды;

әдістемелер валидациясы бойынша жұмыстарды жүргізеді.

34. Сапаны бақылауға қойылатын негізгі талаптар:

1) тиісті үй-жайлар мен жабдықтың, оқытылған персоналдың және сынамаларды іріктеу, бастапқы шикізат пен қаптама материалдарын, аралық, өлшеп-оралмаған және дайын өнімді бақылау және сынау, сондай-ақ қажет болған кезде осы Қағидаларды орындау мақсатында өндірістік орта жағдайларын мониторингілеу үшін бекітілген әдістемелердің болуы;

2) сапаны бақылау бөлімшесі бекіткен әдістемелерге сәйкес персоналдың бастапқы шикізат сынамалары мен қаптама материалдарын, аралық, өлшеп-оралмаған және дайын өнімді іріктеуді жүргізуі;

3) сынақ әдістемелерін;

4) сынамаларды іріктеу, бақылау және сынақ әдістемелері бойынша барлық қажетті іс-шаралардың жүргізілгенін құжат түрінде растайтын жазбаларды құру (қолмен жазу тәсілімен және (немесе) техникалық құралдардың көмегімен). Барлық ауытқулар құжат түрінде ресімделеді және тексеріледі;

5) өндірілген өнім сапалық және сандық құрам бойынша тіркеу деректеріне сәйкес келетін фармацевтикалық субстанцияларды, қосымша заттарды, шығыс және қаптама материалдарын қамтиды, сондай-ақ талап етілетін тазалығы, тиісті қаптамасы және дұрыс таңбаланған болуы тиіс;

6) өндірілген фармацевтикалық өнім сапасын өндірудің барлық кезеңдерінде бақылау жүйесінің болуы;

7) өнімді бағалау тиісті өндірістік құжаттаманы шолу мен бағалауды және белгіленген процедурадан ауытқуларды бағалауды қамтиды;

8) өнімнің бірде-бір сериясы уәкілетті тұлға оның белгіленген талаптарға сәйкестігін куәландырғанға дейін өткізуге босатылмайды;

9) алдағы кезде сынақтар жүргізуге мүмкіндік беретін, бастапқы шикізаттың, қаптама материалдарының және дайын өнімнің бақылау үлгілерінің жеткілікті санының сақталуы. Дайын өнім үлгілерінің көлемі, салмағы немесе көлемі үлкен үлгілерді қоспағанда, соңғы қаптамада сақталады.

35. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру кезінде мынадай құжаттама пайдаланылады:

1) өндіру кезінде пайдаланылатын немесе алынатын өнімге қойылатын талаптарды белгілейтін нормативтік құжаттама: фармакопоялық мақалалар, мемлекетаралық стандарттар, техникалық талаптар, кәсіпорын стандарттары, шетелдік өндіруші-фирмалардың сипаттамалары;

2) технологиялық регламенттер;

3) технологиялық процесті өткізумен тікелей байланысты өндірістік нұсқаулықтар;

4) жұмыстардың белгілі бір түрлерін регламенттейтін стандартты: жабдықты пайдалану, оған техникалық қызмет көрсету және тазалау, сынамаларды іріктеу, сынау, киімді ауыстыру, үй-жайларды жинау. Стандартты жұмыс әдістемелері өндірудің технологиялық регламенттерін толықтыратын құжаттар ретінде пайдаланылады.

Стандартты жұмыс әдістемелері технологиялық процесті жүргізумен тікелей байланысты емес жұмыстар үшін өндірістік нұсқаулықтар түрінде ресімделеді.

5) өндіру, бақылау, өткізу және өнім сапасына әсер ететін өзге де процестерді қоса алғанда, дайын өнімді дайындау процесін көрсететін серия хаттамалары;

6) өнімді талдамалық сынау әдістемелері;

7) өндірістік тіркеу жазбалары;

8) әртүрлі тіркеу және зертханалық журналдар, есепке алу-есеп беру құжаттары;

9) жарамдылық мерзімдерін есепке алу журналдары;

10) температуралық режимді, ылғалдылықты есепке алу журналдары;

11) лауазымдық нұсқаулықтар;

12) жұмыс орнында персоналға нұсқаулық, қауіпсіздік техникасы, өртке қарсы қауіпсіздік жөніндегі кіріспе нұсқаулық жүргізу жөніндегі журналдар, нұсқаулықтар;

13) жарамсыз деп танылған өнімнің жойылғанын немесе оның қайта өңделгенін растайтын құжаттар;

14) өзін-өзі бақылауды жүргізу жөніндегі құжаттар, бақылау және қадағалау функцияларын жүзеге асыратын мемлекеттік органдар жүргізген алдыңғы тексерулер анықтамалары (актілері);

15) өндірістік қызметті реттейтін нормативтік актілер;

16) анықтама әдебиеті;

17) өндірілетін өнімге тіркеу деректерінің файлдары;

18) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіруге арналған мемлекеттік лицензия.

Ескерту. 35-тармаққа өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

36. Өндірушінің барлық өндірістік журналдары нөмірленеді, тігіледі, мөр және өндіруші басшысының қолы қойылады.

3. Дәрілік заттардың тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу тәртібі

37. Дәрілік заттардың тұрақтылығына сынауларды өндіруші:

1) қоршаған ортаның әртүрлі факторлары әсер ететін уақытта дәрілік заттар сапасының өзгеруі туралы деректерді алу;

2) дәрілік заттарды сақтау мерзімін және қайта бақылау кезеңін белгілеу;

3) дәрілік заттарды сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу;

4) еріткеннен кейін немесе көп дозалы контейнерді бірінші рет ашқаннан кейін (қажет болған кезде) дәрілік препаратты қолдану кезеңін және ұсынылатын сақтау шарттарын белгілеу;

5) сақтау мерзімінің соңында дәрілік препараттың белсенділігіне кепілдік беру үшін қосылған белсенді ингредиенттің артық мөлшерін негіздемесі мақсатында жүргізеді.

38. Тұрақтылықты сынаудың мынадай түрлері пайдаланылуы мүмкін:

1) тұрақтылықты стрестік сынау;

2) тұрақтылықты жеделдетілген сынау;

3) тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау.

Тұрақтылықты стрестік сынау дәрілік заттарды әзірлеу кезінде қолданылады және тұрақтылықты жеделдетілген сынаудан ерекшеленетін жағдайларда жүзеге асырылады.

Тұрақтылықты стрестік сынау:

1) ыдырау реакцияларының сипаты мен бағытын анықтау (процесс химизмі);

2) ыдыраудың негізгі өнімдерін анықтау және бөлу;

3) сыналатын объектілерде ыдырау өнімдерін анықтау әдістемелерін іріктеу және валидациялау мақсатында жүргізіледі.

39. Тұрақтылықты жеделдетілген сынау дәрілік препараттарды әзірлеу, тіркеу деректерін дайындау кезінде және дәрілік заттың сапасын растау үшін

қолданылады, дәрілік заттардың бүлінуі мен физикалық-химиялық қасиеттерінің нашарлауы процестерінің жылдамдауына әкелетін жағдайларда жүргізіледі.

Тұрақтылықты жылдамдатылған сынау:

1) мысалы, тасымалдау кезінде пайда болатын ұсынылатын сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқулардың әсерін бағалау;

2) дәрілік препарат құрамындағы және технологиялық процестегі кез келген өзгерістердің өнімнің тұрақтылығына әсерінің болмауын растау;

3) шартты сақтау мерзімін (қайта бақылау кезеңін) белгілеу және сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу;

4) дәрілік препараттың барабар дәрілік нысанын (тұрақтылық тұрғысында), қаптамасын және герметикалық жүйесін таңдау мақсатында жүргізіледі.

40. Тұрақтылықты жеделдетілген сынау термақұбылмалы дәрілік субстанциялар (биологиялық субстанциялар) мен олардың дәрілік препараттарының, сондай-ақ бірқатар дәрілік нысандардың (эмульсиялар, кейбір жақпамайлар, суппозиторийлер) тұрақтылығын зерттеу үшін жүргізілмейді.

41. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау дәрілік заттарды әзірлеу, тіркеу деректерін дайындау кезінде дәрілік заттардың сапасын растау және тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу үшін қолданылады, сақтау мерзімі ішінде және ол аяқталғаннан кейін, сондай-ақ өткізу елінде болжанатын сақтау кезеңдерінде дәрілік заттың қасиеттерін (физикалық, химиялық, биологиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық) қасиеттерін бағалау жолымен жүргізіледі.

Тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау:

1) шартты сақтау мерзімін растау;

2) сақтау мерзімін белгілеу (қайта бақылау кезеңін) және сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу;

3) қолдану кезеңін белгілеу;

4) дәрілік препарат құрамындағы және технологиялық процестегі кез келген өзгерістердің өнімнің тұрақтылығына әсерінің болмауын растау мақсатында жүргізіледі.

42. Тұрақтылықты сынауға арналған дәрілік субстанция сериялары толық ауқымды өндіріс жағдайларында немесе тәжірибелік-өнеркәсіптік өндіріс ауқымында жүргізіледі.

43. Тұрақтылық бойынша негізгі ақпарат алу үшін дәрілік субстанцияның зертханалық үлгілері қолданылмайды. Мұндай үлгілерді сынау туралы деректер дәрілік субстанцияның тұрақтылығын растайтын қосымша мәліметтер ретінде пайдаланылады.

44. Дәрілік субстанция үлгілері:

1) кемінде үш сериядан жылдамдатылған және ұзақ мерзімді сынауларды жүргізу үшін іріктеледі;

2) стрестік сынауларды жүргізу үшін бір сериядан іріктеледі.

45. Тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынауларын жүргізу кезінде дәрілік субстанциялардың қаптамасы сақтау мен өткізу үшін қолданылатын қаптамаға барабар немесе сол үлгідегі қаптамада қолданылады.

46. Дәрілік заттарды сынау үшін көлемі кішірейтілген қаптамалар қолданылады.

47. Стрестік сынаулардың жекелеген түрлері қапталмаған үлгілерде жүзеге асырылады.

48. Сынаулар сақтау кезіндегі өзгерістерге ұшырайтын қасиеттерді (сапа көрсеткіштерін) қамтиды және сапаға, қауіпсіздікке және (немесе) тиімділікке әсер етеді.

49. Тұрақтылық ерекшеліктері физикалық, химиялық және микробиологиялық сынаулар кезінде алынған сипаттамалар кешенін қамтиды.

50. Сапа көрсеткіштерінің ауытқу шектері клиникалық емес сынаулар кезінде пайдаланылған дәрілік субстанцияның толық сипаттамасы (бейіні) негізінде белгіленеді.

51. Тұрақтылықты сынау валидацияланған әдістемелердің көмегімен ғана жүргізіледі.

52. Сынау жағдайлары мен ұзақтығы дәрілік субстанцияны жеткізу және кейіннен қолдану кезіндегі сақтау шарттары мен мерзіміне сәйкес келеді. Дәрілік субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылығын сынау шарттары осы Қағидаларға 1-қосымшада келтіріледі.

53. Стрестік сынауларда:

1) температура жылдамдатылған сынаулар температурасынан 10^0C жоғары белгіленеді;

2) температураның әсері оның кейіннен 10^0C көтерілуі кезінде зерттеледі;

3) қатыстық ылғалдылық 75 % төмен болмайды;

4) гидролизге ұшырайтын қышқылдық-сілтілік (pH) баланстың кең диапазонында зерттеледі (ерітінді немесе суспензия нысанында субстанцияны қолдану кезінде);

5) қышқылдану мен фотолизге бағалау жүргізіледі;

6) жарықтың әсері жалпы жарық экспозициясы $1,2 \cdot 10$ лк·с кем болмағанда және жақын УК-саладағы энергетикалық экспозиция $200 \text{ Вт} \cdot \text{с} / \text{м}^2$ кем болмағанда зерттеледі.

54. Жылдамдатылған сынауларда:

1) температура ұзақ мерзімді сынау температурасынан 15°C жоғары белгіленеді;

2) қатыстық ылғалдылық күтілетін сақтау шарттарымен салыстырғанда артады;

3) температура $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ деңгейінде және қатыстық ылғалдылық $75 \pm 5\%$ деңгейінде белгіленеді.

55. Ұзақ мерзімді сынауларда:

1) шарттар дәрілік заттарды сақтаудың болжамды шарттарына барынша жақын болады;

2) температура $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ деңгейінде және қатыстық ылғалдылық $60 \pm 5\%$ деңгейінде белгіленеді.

Халықаралық климат аймақтары мен климат жағдайлары, орташа кинетикалық температура осы Қағидаларға 2-қосымшада келтірілген.

56. Үлгілерді бақылау жиілігі дәрілік заттардың төзімділігімен айқындалады.

57. төзімділігі төмен дәрілік заттарды бақылау келесі мерзімділікпен жүзеге асырылады:

1) жылдамдатылған сынауларда – алғашқы алты ай ішінде ай сайын, содан кейін қажет болған кезде әр үш ай сайын;

2) ұзақ мерзімді сынауларда – алғашқы жыл ішінде әр үш ай сайын, екінші жыл ішінде әр алты ай сайын, кейін бір жыл ішінде бір рет.

Төзімділігі төмен дәрілік заттар осы Қағидаларға 3-қосымшада келтірілген.

58. Анағұрлым төзімді дәрілік заттарды сынау неғұрлым төмен жиілікпен жүргізіледі:

1) жылдамдатылған сынауларда – алғашқы үш ай ішінде ай сайын, кейін қажет болған кезде әр үш ай сайын;

2) ұзақ мерзімді сынауларда – алғашқы жыл ішінде әр алты ай сайын, кейін жылына бір рет.

59. Стрестік сынауларда бақылау жиілігі температуралық сақтау режимімен айқындалады: сақтау температурасы неғұрлым жоғары болса, үлгілерді сынауды соғұрлым жиі жүргізу қажет.

60. Жылдамдатылған сынау нәтижелерін бағалау дәрілік субстанциялардың сапасы көрсеткіштерінің елеулі өзгерістерін анықтауға бағытталған. Сапа көрсеткіштері тұрақтылық ерекшеліктерінен тыс шығатын өзгерістер елеулі өзгерістер болып саналады.

61. Егер дәрілік субстанцияны жылдамдатылған сынау кезінде елеулі өзгерістер анықталса, онда сынауларды аралық жағдайларда, мысалы, температура $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ және қатыстық ылғалдылық $60 \pm 5\%$ болғанда жүргізу қажет.

62. Сақтау мерзімі:

1) төзімділігі төмен дәрілік заттарға және биологиялық дәрілік заттарға жатады;

2) тіркеу деректерінде, медициналық қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтарда көрсетіледі;

3) тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау нәтижелерінің негізінде тәжірибе түрінде белгіленеді;

4) дәрілік заттың тұрақтылығын растайтын жаңа деректерге байланысты ұзартуға немесе ұзақ мерзімді сынаудың анағұрлым жақын қол жетімді нүктесіне дейін қысқартуға жатады.

63. Қайта бақылау кезеңі:

1) едәуір тұрақтылыққа ие синтетикалық дәрілік субстанцияларға жатады;

2) субстанциялардың тұрақтылығын ұзақ мерзімді сынау нәтижелері негізінде тәжірибе түрінде белгіленеді;

3) субстанцияның тұрақтылығын растайтын жаңа деректерге байланысты ұзартуға жатады.

64. Сақтау мерзімін немесе қайта бақылау кезеңін анықтау үшін сапа көрсеткіштерінің ("Сандық анықтама", "Бүлінетін өнімдер") сынау уақытына тәуелділік қисық сызығын құрады. Кинетикалық қисықтар арифметикалық немесе логарифмикалық шәкілде сызықтық, шаршы немесе текше түрінде көрсетіледі.

65. Жеке және біріктірілген сериялар үшін алынған тұрақтылық бойынша деректердің жарамдылығын тексеру үшін математикалық статистика әдістері қолданылады. Сақтау мерзімі немесе қайта бақылау кезеңі жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректердің өзгеру дәрежесіне байланысты анықталады.

66. Қайта бақылаудың (кезеңін) немесе сақтау мерзімін есептеу мынадай тәртіпте орындалады:

1) дәрілік субстанциялардың үш сериясы үшін ыдыраудың кинетикалық қисық сызығын салу (мысалы, белсенді ингредиенттің ыдырау деңгейінің сынау уақытына графикалық тәуелділігі);

2) статистикалық әдістерді қолдана отырып, ыдыраудың орташаландырылған кинетикалық қисық сызығын алу (сенімді ықтималдылық 95 % болған кезде);

3) орташаландырылған кинетикалық қисық сызықта тұрақтылық ерекшелігімен ренгламенттелетін рұқсат етілген төменгі шекке сәйкес келетін уақытты анықтау (мысалы, белсенді ингредиенттің сандық құрамы).

67. Дәрілік препараттың зертханалық үлгілері тұрақтылық туралы негізгі ақпаратты алу үшін жарамсыз. Мұндай үлгілерді сынау туралы деректер дәрілік

препараттың тұрақтылығын растайтын қосымша мәліметтер ретінде ғана қолданылады.

68. Дәрілік препараттың сыналатын сериялары дәрілік субстанциялардың әр түрлі серияларын қолдана отырып өндіріледі.

69. Дәрілік препарат үлгілері келесі талаптарды қанағаттандырады:

- 1) кемінде үш сериядан іріктеледі;
- 2) бірдей құрамға ие;
- 3) дәрілік нысаны бір болады;

4) дәрілік препарат нарыққа түсетін ыдыс-тығындау элементтері бар қаптамада (тұтыну қаптамасы) болады.

70. Дәрілік препараттарды сынау тұтыну қаптамасында жүргізіледі.

71. Егер қаптама үшін әртүрлі ыдыс немесе әртүрлі қаптама материалдары қолданылса, онда сынаулар ыдыстың немесе материалдардың әрбір түрі үшін жүзеге асырылады. Қаптаманы (қаптама материалдарын) ауыстыру тұрақтылық сынақтарын жүргізуді талап етеді.

72. Қаптамамен қорғалмаған дәрілік препараттың тұрақтылығын сынау стретік сынаулардың бөлігін құрайды және қаптаманың оңтайлы таңдалған нұсқасын қосымша растау ретінде ыдыс-тығындау жүйесін бағалау үшін қызмет етеді.

73. Сынаулар сақтау кезінде өзгерістерге ұшырайтын қасиеттерді (сапа көрсеткіштерін) қамтуы тиіс және дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етеді.

74. Тұрақтылық ерекшеліктері мынадай мәліметтерді қоса алғанда барлық дәрілік нысандардың сапа көрсеткіштерінің тізбесін қамтиды:

- 1) сипаттама;
- 2) туыстас қоспалар (ыдырайтын өнімдер);
- 3) белсенді заттардың сандық анықтамасы.

75. Қалған сапа көрсеткіштерін тұрақтылық ерекшелігіне қосу дәрілік нысанның түрімен анықталады. Әртүрлі дәрілік нысандардың тұрақтылығын сынау кезінде қажетті сапа көрсеткіштерінің тізбесі осы Қағидалардың 1-қосымшасының 3-кестесінде келтірілген.

76. Дәрілік препаратта микробқа қарсы консерванттар болған кезде оның төмендеу деңгейі сақтау процесінде консерванттардың тиімділігі туралы куәландыратын олардың сандық құрамы анықталады.

77. Тұрақтылық ерекшелігінде (сақтау мерзімінің соңында) сақтау кезіндегі тұрақтылық пен бақыланатын өзгерістерді бағалауға негізделген шығару кезіндегі ерекшеліктен лайықты және негізделген ауытқуларға жол беріледі.

78. Тұрақтылықты сынау валидацияланған әдістемелердің көмегімен ғана жүргізіледі. Егер әдістемелер фармакопоялық болып табылса, олардың валидациясы жүргізілмейді.

79. Сынау жағдайлары мен ұзақтығы дәрілік препаратты жеткізу және кейіннен қолдану кезіндегі сақтау жағдайлары мен мерзіміне сәйкес келеді.

80. Егер олар негізделген болса, сынаулардың басқа да жағдайларына жол беріледі.

Жылытуға сезімтал дәрілік препараттар үшін ұзақ мерзімді сынаулардың температурасын анықтайтын анағұрлым төмен температура кезіндегі қатарлас сынаулар жарамды.

81. Төмен температурада физикалық немесе химиялық қасиеттерінің өзгерістері бар дәрілік препараттарға тұнуға қабілетті суспензиялар мен эмульсиялар, сондай-ақ кремдер, майлар және созылғыштығы өсетін жұмсақ дәрілік заттар жатады. Мысалы, егер дәрілік затты ұзақ мерзімді сынау суық режимде жүргізілсе, онда оның жылдамдатылған сынаулары 25 ± 2^0 C температура және 60 ± 5 % қатыстық ылғалдылықта жүргізіледі.

82. Салыстырмалы ылғалдылық жоғары болған кездегі сынаулар қатты дәрілік нысандар үшін жүргізіледі. Қаптамасы тиісті түрде тығындалған кезде сырттан ылғал өткізбейтін және керісінше судың кетуіне кедергі келтіретін (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар) сұйық дәрілік нысандар үшін жүргізілмейді.

83. Егер дәрілік препарат (мысалы, ерітінділер, тамшы дәрілер) жартылай ылғал өткізгіш материалдан (пластик пакеттер, пластик тубик-тамшылағыштар) дайындалған ыдысқа қапталған болса, онда тұрақтылықты сынау төмен салыстырмалы ылғалдылықта (мысалы, 10-12 %) жүргізіледі.

84. Құрамында аз төзімді дәрілік заттар бар дәрілік препараттар мынадай мерзімділікпен бақыланады:

1) жылдамдатылған жағдайларда – алғашқы алты ай ішінде ай сайын, кейін қажет болған кезде үш айдан кейін;

2) ұзақ мерзімді сынауларда – бірінші жыл ішінде үш ай сайын, екінші жыл ішінде алты ай сайын, кейін жылына бір рет.

85. Жылдамдатылған сынау нәтижелерін бағалау дәрілік препарат сапасы көрсеткіштерінің елеулі өзгерістерінің болмауын анықтайды.

86. Мынадай өзгерістер елеулі болып табылады:

1) Құрамындағы белсенді ингредиенті мәнінің алғашқы мәнінен 5 % төмендеуі (шығару кезінде);

2) кез келген ыдырау өнімі құрамының белгіленген шегінен асу;

3) рН сутегі көрсеткіші мәнінің белгіленген шегіне сәйкес келмеуі;

4) таблеткалардың, капсулалар мен суппозиторийлердің еру жылдамдығының белгіленген нормаларына сәйкес келмеуі;

5) сыртқы түрі мен физикалық қасиеттерінің (түсі, гомогендігі, қаттылығы, ылғалдануы және басқалары) белгіленген нормаларға сәйкес келмеуі.

Осы жағдайда белгіленген нормалар немесе шектер тұрақтылық ерекшелігімен ренгламенттелетін сапа көрсеткіштерінің мәндерін білдіреді. Егер орташа өзгерістер дәрілік препараттың жылдамдатылған сынаулары кезінде анықталса, онда сынауларды аралық жағдайларда, мысалы температура 30 ± 2^0 С және қатыстық ылғалдылық 60 ± 5 % болған кезде бір жыл ішінде қайталау қажет.

87. Дәрілік препараттың тұрақтылығын ұзақ мерзімді сынау кезінде органолептикалық сипаттағы өзгерістер болуы мүмкін:

түстің өзгеруі;

қабыршақтың, жарықшақтың, көпіршіктердің пайда болуы;

біркелкі емес сыртқы түрі;

кристалдану;

бөлшектер, лай, тұнба;

тұнбалану, бірігу, шоғырлану;

иіс (газдардың пайда болуы);

ашу;

эмульсия кезеңдерінің бөлінуі.

88. Кейін белсенді заттың химиялық құрамын, сандық құрамын және сапаның басқа көрсеткіштерін тұрақтылық ерекшелігінің талаптарына сәйкестігіне бағалау айқындалады.

89. Шартты сақтау мерзімі:

1) сақтау мерзімін болжауға мүмкіндік береді, бірақ белгілемейді;

2) тіркеу кезінде ұзақ мерзімді сынау нәтижелерінің толық көлемде болмауына байланысты жана дәрілік зат үшін уақытша белгіленеді;

3) тұрақтылық жылдамдатылған сынауды жүргізу жолымен айқындалады;

4) дәрілік препараттың төзімділігі анағұрлым төмен сериясының тұрақтылығы деректеріне сүйене отырып есептеледі;

5) тіркеу деректерін беру кезінде ұзақ мерзімді сынаулармен қамтылатын (төзімділігі төмен дәрілік препараттардың) кезеңнен екі еседен артық аспайды. Мысалы, тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау нәтижелері 18 ай кезеңі үшін тіркеу деректерінде ұсынылса, онда дәрілік препаратты тіркеу кезінде өтінім берілген шартты сақтау мерзімі 36 айда құрауға тиіс.

90. Шартты сақтау мерзімін есептеу (t) химиялық реакция жылдамдығының температураға тәуелділігінің Вант-Гоффа эмпирикалық қағидасына негізделген.

Оның көлемі реакция жылдамдығының температуралық коэффициентінің шамаланған мәніне сүйене отырып ($y = 2,5$) мына формула бойынша анықталады :

$$t = y \frac{DT}{10} t_0$$

10

мұндағы t_0 – жылдамдатылған сынаулар мерзімі; DT – жылдамдатылған және ұзақ мерзімді сынау температураларының айырмасы,

Мысалы, егер $DT = 15^{\circ}\text{C}$, $t_0 = 6$ ай болса, онда:

$$t = 2,5^{1,5} \cdot 6 = 24$$

Осылайша, 6 ай жылдамдатылған сынақ мерзімі 24 ай шартты сақтау мерзіміне сәйкес келеді.

91. Жалпы жағдайда шартты сақтау мерзімін белгілеу үшін сынақтардың ең аз ұзақтығы (тіркеу деректерін беру кезінде) мынаны құрайды:

- 1) жылдамдатылған сынақтарда – алты ай;
- 2) ұзақ мерзімді сынақтарда – он екі ай.

92. Жиырма төрт айды құрайтын шартты сақтау мерзімі мынадай талаптар сақталған жағдайда белгіленеді:

белсенді ингредиенттің тұрақтылығы туралы мәліметтердің болуы;
дәрілік препарат сапасының көрсеткіштерінде елеулі өзгерістердің болмауы;
ұқсас дәрілік препараттарда осындай сақтау мерзімінің болуы;

өндірушінің толық шартты сақтау мерзімін қамтитын ұзақ мерзімді сынақтарды жүргізу және алынған нәтижелерді мемлекеттік тіркеу кезіндегі сараптамалық жұмыстарды жүзеге асыратын дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы сараптама ұйымына ұсыну туралы кепілдеме міндеттемесі.

Ескерту. 92-тармаққа өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

93. Дәрілік заттарды сақтау мерзімі мен қайта бақылау кезеңі сақтау шарттарына байланысты айқындалады.

Сақтау шарттары:

дәрілік заттың (дәрілік субстанцияның, дәрілік препараттың) тұрақтылығын бағалауға негізделген;

дәрілік затты бөлу желісінде сақтау режимін білдіреді;

фармацевтикалық өнімді таңбалау кезінде затбелгіде көрсетіледі.

94. Тіркеу деректерінде температуралық сақтау режимін көрсетіледі, ол мынадай типтік тұжырымдамаларды қамтиды:

"30⁰С жоғары емес температурада сақтау";

"15-тен 25⁰С дейінгі температурада сақтау";

"2-ден 8⁰С дейінгі температурада сақтау" (тоңазытқышта сақтау кезінде, мұздатпай);

"-5-тен -20⁰С дейінгі температурада сақтау" (мұздатқыш камерада);

"-18⁰С төмен температурада сақтау" (қатты мұздату жағдайларында).

95. "Қоршаған орта жағдайында" немесе "бөлме температурасы" сияқты сөз тіркестері қолданылмайды.

96. Қажет болған жағдайда сақтау шарттарына қойылатын арнайы талаптар көрсетіледі:

"Мұздатуға болмайды" (мұздатуға төзімсіз дәрілік заттар үшін);

"Жарық түспейтін жерде сақтау" (жарыққа төзбейтін дәрілік заттар үшін);

"Құрғақ жерде сақтау" (ауа ылғалдылығы әсерінен тез ылғалданатын дәрілік заттар үшін).

97. Дәрілік заттың құрғақ жерде сақталуы 40-тан 60 % дейін салыстырмалы ылғалдылықты көздейді.

98. "Жарық түспейтін жерде сақтау" және (немесе) "Құрғақ жерде сақтау" деген ескертпе нұсқаулары дәрілік заттың тұрақтылығымен байланысты проблемаларды азайту мақсатында қолданылады.

99. Дәрілік затты сақтау шарттарын тұрақтылықты сынау шарттарынан айыра білу қажет.

100. Басқа иістерді, ластану мен қарқынды жарықты болдырмайтын құрғақ, жақсы желдетілетін үй-жайларда 15-25⁰С температурада (немесе климат жағдайларына байланысты 30⁰С дейін) сақтауды көздейтін шарттар көптеген дәрілік заттар үшін ұсынылады.

101. Жарамдылық мерзімі:

қаптамада (затбелгіде) көрсетіледі;

өнімнің осы сериясына қатысты;

өзгертуге (ұзартуға немесе қысқартуға) жатпайды.

102. Дәрілік заттың жарамдылық мерзімі өндіру күнінен бастап оған сақтау мерзімін қосу жолымен есептеледі және қапталған күніне байланысты емес. Ангро- немесе балк-өнімнен алынған дәрілік заттардың жарамдылық мерзімін есептеу өлшеп-оралмаған өнімнің өндіру күннен басталады.

103. Егер дәрілік заттың өндірістік сериясы қайта пайдаланылған материалдарды қамтыса, онда оның жарамдылық мерзімі осы материалдарды өндіру күнінен неғұрлым ерте күннен бастап есептеледі.

104. Егер жарамдылық мерзімі ай мен жылды қамтыса, онда дәрілік заттың осы сериясы қоса алғандағы көрсетілген айдың соңғы күніне дейін қолданылады.

105. Тіркеу құжаттарын беру немесе тіркеу құжаттарына өзгерістер енгізу кезінде тұрақтылыққа сынау жүргізген тұлға дәрілік заттың тұрақтылығын сынау туралы есеп ұсынады.

106. Дәрілік субстанцияның тұрақтылығын сынау туралы есеп мынадай ақпаратты қамтиды:

- 1) дәрілік субстанция туралы жалпы мәліметтер:
 - атауы (бар болса халықаралық патенттелмеген атауы);
 - серияларының нөмірлері;
 - сериясының типі (өнеркәсіптік, тәжірибелік-өнеркәсіптік, зертханалық);
 - сериясының көлемі;
 - өндіру күні;
 - дәрілік субстанцияны өндіруші;
 - дәрілік субстанцияның көрсетілген серияларын өндіру күні;
 - дәрілік субстанцияның көрсетілген серияларының қайта бақылау күні немесе жарамдылық мерзімі;
 - ыдыс-тығындау жүйесі (материал, тип, көлемдері);
- 2) тұрақтылыққа сынау жүргізу тәртібі:
 - тұрақтылық сынақтарының түрі (стрестік, жылдамдатылған, ұзақ мерзімді);
 - тұрақтылық сынақтарының шарттары (температура, ылғалдылық, жарық, қаптама жағдайы);
 - сынамаларды іріктеу тәртібі;
 - сынақтардың жиілігі мен ұзақтығы;
 - сынақтардың ерекшелігі (сапа көрсеткіштері және ауытқудың регламенттелетін нормалары);
 - сынақ әдістемелері (немесе нормативтік құжаттарға сілтемелер);
- 3) тұрақтылық сынақтарының нәтижелері:
 - стрестік сынақтардың нәтижелері және (немесе) жылдамдатылған сынақтардың нәтижелері;
 - аралық жағдайлардағы қосымша сынақ нәтижелері (жылдамдатылған сынақтар кезінде елеулі өзгерістер анықталған жағдайда);
 - ұзақ мерзімді сынақ нәтижелері;
 - ыдыраулардың кинетикалық қисық сызықтары;
 - химиялық тазалық хроматограммалары;
- 4) тұрақтылық сынақтарының нәтижелерін талдау:
 - жылдамдатылған сынақ нәтижелерінің немесе аралық жағдайларда қосымша сынақ нәтижелерінің елеулі өзгерістерінің болуы немесе болмауы;
 - ұзақ мерзімді сынақ нәтижелерін статистикалық бағалау;

5) тұрақтылықты қосымша растайтын деректер:

дәрілік субстанцияның зертханалық үлгілері тұрақтылығының сынақ нәтижелері;

ғылыми ақпарат немесе оның дереккөздеріне сілтеме;

б) қорытынды.

107. Дәрілік препарат тұрақтылығының сынақтары туралы есеп мынадай ақпаратты қамтиды:

1) дәрілік препарат туралы жалпы мәлімет:

атауы (бар болса сауда немесе халықаралық патенттелмеген атауы);

дәрілік нысаны;

дозасы немесе белсенділігі;

құрамы;

сериясының нөмірі;

сериясының типі (өнеркәсіптік, тәжірибелік-өнеркәсіптік, зертханалық);

сериясының көлемі;

өндірілген күні;

дәрілік препаратты өндіруші;

сыналатын дәрілік препараттарды өндіру үшін қолданылатын дәрілік субстанция серияларының нөмірлері;

көрсетілген дәрілік субстанция серияларының өндірілген күні;

дәрілік субстанцияның көрсетілген серияларының қайта бақылау күні немесе жарамдылық мерзімі;

дәрілік субстанцияны өндіруші;

ыдыс-тығындау жүйесі (материал, типі, көлемі, тығыздауыштар, кептіргіштер);

2) тұрақтылық сынақтарын жүргізу тәртібі:

тұрақтылық сынақтарының түрі (жылдамдатылған, ұзақ мерзімді);

тұрақтылық сынақтарының шарттары (температура, ылғалдылық, жарық, қаптамасының жағдайы);

сынамаларды іріктеу тәртібі (серияларды іріктеу және олардың іріктелген саны, үлгілерді іріктеу және дозасын, қаптамасын және қаптама типін есепке алғандағы олардың іріктелген саны);

сынақтардың жиілігі мен ұзақтығы;

сынақтардың ерекшелігі (сапа көрсеткіштері және ауытқудың регламенттелетін нормалары);

сынақ әдістемелері (немесе нормативтік құжаттарға сілтемелер);

3) тұрақтылық сынақтарының нәтижелері:

жылдамдатылған сынақтардың нәтижелері;

аралық жағдайларда қосымша сынақтардың нәтижелері (жылдамдатылған сынақтар кезінде елеулі өзгерістер анықталған жағдайда);

ұзақ мерзімді сынақтардың нәтижелері;

еріткеннен кейін немесе көп дозалы контейнерді бірінші рет ашқаннан кейін (қажет болған жағдайда) тұрақтылық сынақтарының нәтижелері;

ыдыраудың кинетикалық қисық сызығы;

химиялық тазалық хроматограммалары;

4) тұрақтылық сынақтарының нәтижелерін талдау:

жылдамдатылған сынақтар немесе аралық жағдайларда қосымша сынақтар нәтижелерінің елеулі өзгерістерінің болуы/болмауы;

ұзақ мерзімді сынақ нәтижелерін статистикалық бағалау;

5) тұрақтылықты қосымша растайтын деректер:

дәрілік препараттың зертханалық үлгілерінің тұрақтылығын сынау нәтижелері;

ғылыми ақпарат немесе оның дереккөздеріне сілтеме;

б) қорытынды.

Дәрілік субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылығын сынау шарттары осы Қағидалардың 1-қосымшасының 4-кестесінде келтірілген.

108. Тұрақтылықты сынау нәтижелерін талдау дәрілік затты сақтау процесіндегі бақыланатын өзгерістер туралы объективті ақпаратты қамтиды.

109. Қорытынды келесі мәліметтерді қамтиды:

қайта бақылау кезеңі, дәрілік субстанцияны сақтау мерзімі немесе дәрілік препаратты сақтау мерзімі (тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау нәтижесінде белгіленген немесе шартты);

дәрілік затты сақтаудың ұсынылатын шарттары;

еріткеннен кейін немесе көп дозалы контейнерді бірінші рет ашқаннан кейін (қажет болған кезде) дәрілік препаратты қолдану кезеңі және оны сақтаудың ұсынылатын шарттары;

сақтау мерзімінің соңында дәрілік препараттың белсенділігіне кепілдік беру үшін қосылған белсенді ингредиенттің артық болуының негізділігі.

110. Тұрақтылықты сынау туралы есепке мынадай құжаттар қоса беріледі:

дәрілік субстанциялар сапасының сертификаттары;

қосымша заттар сапасының сертификаттары;

аккредиттелген зертхана берген талдау хаттамалары.

Тіркеу құжаттарын беру кезінде тұрақтылықтың аяқталмаған ұзақ мерзімді сынақтары жағдайында есеп осы Қағидаларға 4-қосымшаға сәйкес нысан бойынша тіркеуден кейінгі кезеңде тұрақтылық сынақтарын жүргізу бойынша кепілдеме міндеттемені қамтиды.

111. Тіркеуден кейінгі өзгерістерді енгізу кезінде дәрілік зат (дәрілік субстанция, дәрілік препарат) тұрақтылығының қосымша сынақтары:

- 1) дәрілік препарат құрамының елеулі өзгерістері;
- 2) дәрілік затты (дәрілік субстанцияны, дәрілік препаратты) өндіру тәсілінің елеулі өзгерістері;
- 3) ыдыс-тығындау жүйесінде өзгерістер болған жағдайда жүргізіледі.

112. Дәрілік препарат құрамының елеулі өзгерістеріне мыналар жатады:

- 1) тіркелген дәрілік препаратты жаңа дозамен толтыру, бұл балама тұрақтылық негіздемесін талап етеді;
- 2) тұрақтылығына әсер етудің сыни факторы болуға қабілетті, қосымша заттардың, әсіресе жұмсақ дәрілік нысандарда және түрлендірілген нысандардағы өзгеріс.

113. Дәрілік затты өндіру тәсілінің елеулі өзгерістеріне мыналар жатады:

- 1) өндірісті жаңа техникалық құралдар қолданылатын басқа алаңға көшіру;
- 2) серия көлемінің едәуір ұлғаюы;
- 3) қайта өңдеу арқылы дәрілік препараттың белгілі бір сериясын қайта пайдалану.

114. Ыдыс-тығындау жүйесіндегі өзгерістерге оның қорғау қасиеттеріне (ылғал-, газ- және жарық өткізгіштік) әсер ететін өзгерістер жатады. Қаптамадағы өзгерістердің тұрақтылыққа әсер ету деңгейі де дәрілік нысанға байланысты. Қатты дәрілік нысандарға қарағанда сұйық дәрілік нысандар әсерге көбірек ұшырайды.

115. Дәрілік затты сақтау мерзімін өзгерту (ұзарту немесе қысқарту) тұрақтылық сынақтарының нәтижелеріне негізделеді. Тұрақтылық сынақтары туралы есеп ұсынылатын өзгерістері бар дәрілік заттың бір, екі немесе үш салыстырмалы жылдамдатылған (үш ай ішінде) және ұзақ мерзімді сынақтарының нәтижелерін қамтиды.

116. Тіркеу құжаттарын беру кезінде дәрілік зат тұрақтылығының сынақ нәтижелерін тану оларға қойылатын талаптарға байланысты жүзеге асырылады.

117. Тұрақтылық сынақтарына қойылатын талаптар дәрілік заттың түрімен (дәрілік субстанция немесе дәрілік препарат), дәрілік препараттағы компоненттер санымен (бір, екі немесе көп компонентті), дәрілік заттың шығу тегімен (синтетикалық немесе биологиялық), дәрілік нысанның қалыпты болуымен айқындалады. Дәстүрлі дәрілік нысандарға бағытталмаған мерзімдік әрекетінің қысқа кезеңі бар бір немесе екі компонентті дәрілік нысандар жатады:

- таблеткалар;
- ерітінділер;
- жақпамайлар;
- суппозиторийлер;

эмульсиялар;

суспензиялар.

Дәстүрлі емес дәрілік нысандарға мыналар жатады:

белсенді ингредиенттері түрлендірілген дәрілік нысандар (трансдермалды пластырьлар, спансулалар, ішке қабылдайтын және басқа да терапиялық жүйелер , дозаланған ингаляторлар);

белсенді ингредиенттерді жеткізудің бағытталған жүйесі бар дәрілік нысандар (микро- және нанокапсулалар, липосомалар, магниттік басқарылатын жүйелері);

көп компонентті дәрілік препараттар.

Тіркеу құжаттарын беру кезінде дәрілік заттар тұрақтылығының сынақтарына қойылатын талаптар осы Қағидалардың 1-қосымшасының 5-кестесінде келтірілген.

118. Қаптаманың дәрілік зат тұрақтылығына әсерін зерттеу келесі аспектілерде жүргізіледі:

қаптама материалының әсер етуі;

қаптама көлемінің әсер етуі;

қаптама жағдайының әсер етуі.

119. Барлық дәрілік заттар тұрақтылығының сынақтары:

1) дәрілік зат компоненттерінің қаптама материалының үстіңгі қабатымен адсорбциясы (жұтылу);

2) дәрілік зат компоненттерінің қаптама элементтерімен химиялық өзара әсері ;

3) қаптама элементтерінен химиялық заттарды алу мүмкіндігін анықтау мақсатында жүргізіледі.

120. Егер дәрілік зат әртүрлі материалдардан жасалған (шыны, полипропилен , тығыздығы төмен немесе жоғары полиэтилен) тұтыну қаптамаларында орналастырылса, онда барлық жағдайларда тұрақтылықты салыстырмалы сынақ жүргізіледі.

121. Белгілі бір дәрілік нысан тұрақтылығын сынау көлемі ең кіші және ең үлкен тұтыну қаптамаларында жүргізіледі. Осы ретте аралық көлемді тұтыну қаптамалары көрсетілген қаптамаларға толық сәйкес келеді.

122. Егер балк-өнім түріндегі ауыз арқылы қолданылатын дәрілік нысан тұтыну қаптамасына өлшеп-оралғанға дейін ыдысқа орналастырылса, онда мұндай сақтаудың ұзақтығы отыз күнді құрайды. Көрсетілген сақтау мерзімі асқан жағдайда дәрілік балк-өнім тұрақтылығын ыдыста сынау міндетті.

123. Ішкі және сыртқы қолдануға, ауыз және мұрын ингаляцияларына арналған ерітінділердің, дисперстік жүйелердің (суспензиялар мен эмульсиялар),

жұмсақ дәрілік нысандардың тұрақтылығын сынау қаптаманың келесі жағдайларында жүргізіледі:

- 1) тік;
- 2) бүйір жақ;
- 3) аударылған.

124. Қаптаманың қолайсыз жағдайларындағы сынақ нәтижелері тік бағдармен салыстырғанда ұсынылады. Айырмашылықтар болмаған кезде сынақтар қаптаманың қолайсыз күйінде жалғасады.

125. Консерванттардың дәрілік препарат тұрақтылығына әсерін зерттеу:

- 1) консерванттардың тиімділігін;
- 2) консерванттардың рұқсат етілген ең аз санын;
- 3) консерванттардың ыдыс-тығындау жүйесімен, дәрілік зат компоненттерімен және олардың жанасу кезінде енгізу құрылғыларымен үйлесімділігін анықтау мақсатында жүргізіледі.

126. Консерванттардың әсері мынадай жағдайларда микроағзаларды дәрілік затқа енгізу сынақтарында расталады:

- 1) өнеркәсіптік ауқымдағы дәрілік заттың кемінде үш өнеркәсіптік сериясын қолдану;
- 2) микроағзаларды енгізудің үш уақыттық нүктесі кезінде анықтау (тұрақтылықты сынау кезеңінің басы, ортасы және соңы);
- 3) консерванттардың рұқсат етілген ең аз санына сәйкес келетініне қарағанда микроағзалардың біршама азырақ санын қолдану;
- 4) көп дозалы контейнерлердің ыдыс-тығындау жүйесі тұтастығының бұзылуы (пайдалану имитациясы).

127. Жарық әсерін зерттеу жаңа дәрілік субстанциялар мен олардың дәрілік препараттарының жарыққа тұрақтылығын бағалау мақсатында жүргізіледі. Жарыққа тұрақтылықты бағалау стрестік сынақтардың ажырамас бөлігі болып табылады.

128. Жарыққа тұрақтылық сынақтарына мынадай сынақтар жатады:

- 1) еріксіз ыдырау жағдайларындағы сынақтар;
- 2) растау сынақтары.

129. Еріксіз ыдырау жағдайларындағы сынақтар:

- 1) фотохимиялық ыдырау тетігін зерттеу;
- 2) ыдырау өнімдерін анықтау әдістемелерін әзірлеу және валидациялау мақсатында жүргізіледі.

Сапалық және сандық өзгерістер шегін белгілеу еріксіз ыдырау жағдайларындағы сынақтар міндетіне кірмейді.

130. Растау сынақтары:

- 1) өндіру процесінде дәрілік затпен жұмыс істеу кезіндегі сақтық шараларын белгілеу;
- 2) жарық әсерінен қорғауға арналған қаптаманың қолданылуын негіздемесі;
- 3) сақтау мен таңбалауға қойылатын арнайы талаптардың енгізілу негіздемесі;
- 4) жарықтың әсерінен пайда болған өзгерістердің орындылығы/орынсыздығы мақсатында жүргізіледі.

131. Жарық тұрақтылығына сынақ мынадай тәртіппен жүргізіледі:

- 1) дәрілік субстанция сынақтары;
- 2) алғашқы қаптамасыз дәрілік препарат сынақтары;
- 3) алғашқы қаптамадағы дәрілік препарат сынақтары;
- 4) тұтыну қаптамасындағы дәрілік препарат сынақтары.

Дәрілік заттардың жарыққа тұрақтылығын сынау кезінде шешімдер қабылдау схемасы осы Қағидаларға 5-қосымшада келтіріледі.

132. Жарыққа тұрақтылықты сынау үшін мынадай жарық көздері қолданылады:

- 1) D65/ID65 сәулелену стандартына сәйкес келетін кез келген жарық көзі:

көрінетін және УК-сәулесі үйлесетін жасанды күндізгі жарықтың флуоресценттік шамы;

ксенон шамы;

галоген шамы (D65 - ISO 10977 сәйкес сыртқы күндізгі жарық халықаралық стандарты; ID65 – үй-жай ішіндегі күндізгі жарықтың балама стандарты).

320 нм кем емес немесе едәуір сәулеленудің елеулі бөлігінің көздері оны жою үшін тиісті сүзгімен жарақтандырылған.

2) суық ақ флуоресценциясы бар шам (ISO 10977) және параллельді түрде жақын УК-сәуле шамы (320-дан 370 нм дейін толқын ұзындығының диапазонында энергияның барынша сәулеленуімен 320-дан 400 нм дейін спектрлік бөлу; УК-сәуленің едәуір бөлігі 320-360 нм және 360-400 нм диапазонында).

133. Жарық әсерімен растау сынақтар мынадай жағдайларда жүргізіледі:

- 1) кемінде $1,2 \cdot 10$ лк·ч жалпы жарық экспозициясы;
- 2) кемінде 200 Вт·ч/мІ жақын УК-саладағы энергетикалық экспозиция.

134. Үлгілер мынадай тәсілдердің бірімен валидацияланған химиялық актинометриялық жүйені қолдану кезінде сынақтарға ұшырайды:

- 1) белгілі бір деңгейдегі жарық әсерімен;
- 2) белгілі бір уақыт кезеңінде жарықтың әсерімен.

135. Сынақ жағдайлары калибрленген радиометрлердің немесе люксометрлердің көмегімен бақыланады. Хининдік химиялық актинометрия әдістемесі осы Қағидаларға 6-қосымшаға сәйкес жүргізіледі.

136. Бақыланатын жалпы өзгерістерге термоиндукцияланған өзгерістер үлесін бағалау жарық әсерінен қорғалған (мысалы, алюминий фольгаға оралған) бақылау (қараңғыдағы) үлгілері сыналатын үлгінің жанына орналастыра отырып жүргізіледі.

137. Жарыққа тұрақтылық сынақтарында, оның ішінде фотолиз өнімдерін анықтау үшін пайдаланылатын талдау әдістемелері валидацияланады.

138. Еріксіз ыдырау жағдайларындағы сынақтар дәрілік субстанцияның бір сериясында жүргізіледі. Дәрілік субстанция үлгілері химиялық инертті жылтыр қаптамада болады.

139. Ыдырау тетігін зерттеу сыналатын субстанцияның жарыққа төзімділігіне және жарық көздерінің қарқындылығына байланысты жарық әсерінің әртүрлі режимінде жүргізіледі. Ыдырау өнімдерін анықтау әдістемелерінің әзірленуі мен валидациясы – жарық әсерінің белгілі бір уақытында, ал ыдыраудың едәуір дәрежесінде сынақтарды тоқтату жолымен орындалады. Егер жарық әсерінің талап етілетін деңгейі негізделген болса, жарыққа тұрақты субстанциялар сынақтарын талап етілетін әсерге қол жеткізгеннен кейін аяқтау орынды.

140. Егер растау сынақтары процесінде өнімдердің жасалмайтыны анықталса, оларды одан әрі зерттеу қажет болмайды.

141. Растау сынақтары дәрілік субстанцияның басқа сериясының үлгілерінде жүргізіледі. Біртекті емес нәтижелер кезінде растау сынақтары кемінде екі қосымша серияда қайталаынады.

142. Үлгілерді іріктеу және дайындау мына жағдайларда орындалады:

1) үлгілерді салқындату және/немесе герметикалық қаптамаға орналастыру есебінен агрегаттық өтумен түсіндірілетін физикалық жағдайдың өзгеруін барынша азайту;

2) жарықтың сыналатын үлгілерге әсеріне кедергі келтіретін жою немесе барынша азайту;

3) дәрілік субстанция мен ыдыс-тығындау жүйесі материалдарының ықтимал өзара әсерін есепке алу және бағалау.

143. Жарық тұрақтылығының сынақтары үшін іріктелген қатты дәрілік субстанциялардың үлгілері репрезентативті болып табылады, себебі жарықтың әсер етуі кезінде сыналатын үлгілерде біртекті емес учаскелердің пайда болуы мүмкін. Біртекті емес учаскелерді жою үшін оларды араластыру жолымен үлгілерді гомотүрлендіру жүргізу қажет. Қатты дәрілік субстанциялар сынау үшін жеткілікті мөлшерде іріктеледі, лайықты шыны немесе пластмасса ыдысқа орналастырылады, қалыңдығы 3 мм аспайтын қабатпен бөлінеді, жылтыр қақпақпен жабылады және сәулеленуге ұшырайды. Сұйық дәрілік субстанциялар химиялық инертті жылтыр қаптамаға орналастырылады.

144. Үлгілерді талдау мынадай көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

- 1) сипаттама;
- 2) сандық анықтама;
- 3) туыстас қоспалар (фитохимиялық ыдырау өнімдері).

Сыналатын және бақылау үлгілерін талдауды бір уақытта жүргізу орынды.

145. Нәтижелерді бағалау жарық тұрақтылығы сынақтарының әрбір түрінің мақсаттарына сәйкес жүргізіледі. Тұрақтылықтың басқа түрлерінің сынақ нәтижелерімен қатар жарық тұрақтылығын сынау нәтижелері дәрілік субстанция сапасының сақтау мерзімі ішіндегі ерекшелік талаптарына сәйкестікке кепілдік береді.

146. Дәрілік препараттардың жарық тұрақтылығының сынақтары оларды зерттелетін қаптамадағы жарық әсерінен қорғау сенімділігін дәлелдейтін нәтижелерді алғанға дейін жүргізіледі.

147. Еріксіз ыдырау жағдайларындағы сынақтар дәрілік препараттың бір сериясында жүргізіледі.

148. Растау сынақтары дәрілік препараттың басқа сериясының үлгілерінде жүргізіледі. Өртүрлі нәтижелер кезінде растау сынақтары кемінде екі қосымша серияда қайталанатын.

149. Егер бастапқы қаптаманың (алюминий тубалар, банкалар) жарық өткізбейтіні анықталса, онда дәрілік препарат сынақтары жарықтың тікелей әсерімен жүргізіледі.

150. Бірқатар дәрілік нысандардың (инфузияларға арналған ерітінділер, сыртқа қолдануға арналған кремдер) сынақтары олардың қолдану кезіндегі жарық тұрақтылығын растау үшін орынды болып табылады. Бұл жағдайда сынақтарды жүргізу тәртібін өтініш беруші дәрілік препаратты қолдану тәсіліне байланысты белгілейді.

151. Бастапқы қаптамасыз дәрілік препарат сынақтары дәрілік субстанция сынақтарына ұқсас жағдайларда жүргізіледі.

152. Үлгілер жарық көзінің әсері үшін барынша көп ауданды қамтамасыз етуге орналастырылады. Мысалы, қатты дозаланған нысандарды (таблеткалар, капсулалар) бір қабатқа орналастыру қажет. Егер дәрілік препараттың тотығуы салдарынан жарықтың тікелей әсері жеткіліксіз болса, оның үлгілері сәйкес келетін химиялық инертті жылтыр қаптамаға (мысалы, кварц контейнер) орналастырылады.

153. Бастапқы немесе тұтыну қаптамасындағы дәрілік препараттың сынақтары кезінде үлгілер олардың бірдей сәулеленуін қамтамасыз ету үшін жарық көзіне қатысты көлденең немесе тік бағытта орналастырылады. Үлкен көлемді ыдыстағы дәрілік балк-өнімдердің сынақтары түзетілген жағдайларда жүргізіледі.

154. Үлгілерді талдау мынадай көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

- 1) сипаттама;
- 2) ыдырау (қатты дозаланған нысандар);
- 3) еру (қатты дозаланған нысандар);
- 4) туыстас қоспалар (фотохимиялық ыдырау өнімдері);
- 5) сандық анықтама.

Сыналатын және бақыланатын үлгілерді талдауды бір мезгілде жүргізу орынды.

155. Алынған нәтижелердің негізінде мынадай ұсынымдар қабылданады:

- 1) жарық әсерінен қорғауға арналған қаптаманы қолдану қажеттілігі туралы;
- 2) сақтау мен таңбалауға қойылатын арнайы талаптарды енгізу қажеттілігі туралы;
- 3) жарық әсері кезінде пайда болған өзгерістерге жол беру немесе жол бермеу туралы.

156. Жарыққа тұрақты сынақ нәтижелері тұрақтылықтың басқа түрлеріне сынақтардың нәтижелерімен дәрілік препарат сапасының сақтау мерзімі ішінде ерекшелік талаптарына сәйкестігіне кепілдік береді.

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларына 1-қосымша

Ескерту. 1-қосымшаның оң жақ жоғарғы бұрышы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1-кесте

Дәрілік субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылығы сынақтарының шарттары

Сынақтардың типтері	Сынақтардың шарттары	
	температура t, °C	қатыстық ылғалдылық RH, %
Стрестік	(t + 10) ± 2:	тиісті RH: 75 ± 5
	50 ± 2	
	60 ± 2	
	70 ± 2	
	(t + 15) ± 2:	тиісті RH: 75 ± 5
	40 ± 2	
Қосымша (сынақтар кезіндегі елеулі өзгерістер кезінде)	Аралық шарттар	
	30 ± 2	60 ± 5
	t ± 2:	

Ұзақ мерзімді	25 ± 2	Тиісті RH: 60 ± 5
---------------	--------	----------------------

2-кесте

Тұрақтылық бойынша деректердің вариабельділігі дәрежесіне байланысты сақтау мерзімін/ қайта бақылау кезеңін белгілеу

Сақтау мерзімін белгілеу жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректердің вариабельділігі дәрежесіне байланысты

Белсенді ингредиенттің ыдырау дәрежесі	Тұрақтылық бойынша деректердің вариабельділігі дәрежесі	Сақтау мерзімін/қайта бақылау кезеңін белгілеу
Шамалы	Төмен	Статистика әдістерін қолданбай жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректерді біріктіру
Елеулі	Төмен	1. Статистика әдістерін қолдана отырып жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректерді біріктіру 2. Жекелеген сериялар үшін регрессия жақын және олардың нөлдік белгімен қиылысу нүктелерін статистикалық өңдеу (бракка шығару мәнінің деңгейі үшін Р мәндері 0,25 жоғары)
Елеулі	Жоғары	1. Жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректерді біріктіру мүмкін емес 2. Барлық серияның сапа көрсеткіштері рұқсат етілген және негізделген шекте қалатын ең аз уақытты белгілеу

3-кесте

Әртүрлі дәрілік нысандар тұрақтылығының ұзақ мерзімді сынақтардың ерекшелігі

р/с №	Дәрілік нысан	Сапа көрсеткіштері
1.	Аэрозольдар	1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Қолдану техникасының сақталуы (қысымды, баллонның герметикалылығын және қапқа құрылғысын тексеру) 5. Қаптама құрамын немесе қаптамадағы дозалар санын анықтау 6. Микробиологиялық тазалық
		1. Сипаттама 2. Тектес 3. Сандық анықтама 4. Түсі

2.	Көз және құлақ тамшылары	<p>5. Ашықтық</p> <p>6. рН</p> <p>7. Созылғыштық</p> <p>8. Зарарсыздандырылған/Микробиологиялық тазалық</p>
3.	Капсулалар	<p>1. Капсулалар мен оның құрамындағылардың сипаттамасы</p> <p>2. Туыстас қоспалар</p> <p>3. Сандық анықтама</p> <p>4. Еру</p> <p>5. Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы немесе су</p> <p>6. Микробиологиялық тазалық</p>
4.	Парентералдық қолдануға арналған дәрілік заттар	<p>1. Сипаттама</p> <p>2. Туыстас қоспалар</p> <p>3. Сандық анықтама</p> <p>4. Түсі</p> <p>5. Ашықтығы</p> <p>6. рН</p> <p>7. Зарарсыздандырылуы</p> <p>8. Уыттылығы</p> <p>Суспензиялар үшін қосымша:</p> <p>1. Бөлшектердің көлемі</p> <p>2. Седиментациялық төзімділік</p> <p>Эмульсиялар үшін қосымша:</p> <p>1. Созылғыштық</p> <p>2. Фазалардың бөлінуі</p> <p>3. Эмульсия бөлшектерінің көлемі</p> <p>Алдын ала толтырылған шприцтердегі құралдар үшін қосымша:</p> <p>1. Қолдану техникасының сақталуы (қаптаманың герметикалылығы, поршеннің жылжымалылығы, иненің өткізгіштігі)</p>
5.	Жұмсақ дәрілік нысандар	<p>1. Сипаттама</p> <p>2. Туыстас қоспалар</p> <p>3. Сандық анықтама</p> <p>4. рН</p> <p>5. Бөлшектердің көлемі</p> <p>6. Микробиологиялық тазалық</p>
6.	Мұрынға арналған спрей және тамшылар (ерітінділер мен суспензиялар)	<p>1. Сипаттама</p> <p>2. Туыстас қоспалар</p> <p>3. Сандық анықтама</p> <p>4. рН</p> <p>5. Суспензия бөлшектерінің көлемі</p> <p>6. Шашырату дозасының біртектілігі</p> <p>7. Қаптамадағы дозалардың саны</p> <p>8. Микробиологиялық тазалық</p>
7.		<p>1. Сипаттама</p> <p>2. Туыстас қоспалар</p> <p>3. Сандық анықтама</p> <p>4. Дайындалған суспензия бөлшектерінің көлемі</p> <p>5. рН</p>

	Ерітінділер немесе суспензиялар түрінде қолданылатын ауыз арқылы қолдануға арналған ұнтақтар	6. Кептіру кезінде массаны жоғалту немесе су 7. Пайдалану алдында дисперсиялық ортамен араласу уақыты 8. Микробиологиялық тазалық
8.	Пероралды қолдануға арналған ерітінділер мен суспензиялар	1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Бөлшектер көлемі 5. Седиментациялық төзімділік 6. Тығыздығы 7. рН 8. Микробиологиялық тазалық
9.	Шәрбаттар	1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Тығыздығы 5. Созылғыштығы 6. рН 7. Микробиологиялық тазалығы
10	Ингаляцияларға арналған спрейлер мен ұнтақтар	Ингаляцияға арналған спрейлер: 1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. рН 5. Қаптамадағы дозалардың саны 6. Микробиологиялық тазалық Ингаляцияға арналған ұнтақтар: 1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Бөлшектердің көлемі 5. Кептіру кезінде массаны жоғалту немесе су 6. Микробиологиялық тазалық
11	Суппозиторийлер	1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Еру температурасы 5. Толық деформация уақыты 6. Еру 7. Микробиологиялық бақылау
12	Таблеткалар	1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Ерітінді 5. Кептіру кезінде массаны жоғалту немесе су (қажет болған кезде) 6. Микробиологиялық тазалық
		1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар

13	Эмульсиялар	3. Сандық анықтама 4. Эмульсия бөлшектерінің көлемі 5. рН 6. Созылғыштығы 7. Микробиологиялық тазалық
* Келтірілген тізбе өндірушінің қарауы бойынша толықтырылуы мүмкін		

4-кесте

Дәрілік препарат тұрақтылығының сынақ нәтижелері

Саудалық атауы

дәрілік нысаны

таро-тығындау жүйесі

сериясының нөмірі

Сапа көрсеткіштері	Сынақ шарттары	Сынақтар әдісі	Ерекшелігі: Ауытқу нормалары	Бакылау кезеңдері, ай							
				0	3	6	9	12	18	24	Т. д
Сипаттамасы											
Басқа қоспалар: А ыдырау өнімі; В ыдырау өнімі; Қоспалар сомасы											
Сандық анықтама											
Сапаның басқа көрсеткіштері											

* Сынақтар нәтижелерінің кестесіне сынақтарды жүргізуге және талдау деректерін алуға жауапты тұлғалар қол қоюға тиіс:

- 1) кәсіпорынның сапа бөлімінің басшысы;
- 2) сынақ зертханасының меңгерушісі;
- 3) талдаушы.

Тіркеу деректерін беру кезінде дәрілік заттар тұрақтылығының сынақтарына қойылатын талаптар

Дәрілік зат	Тұрақтылық сынақтарының түрі	Тіркеу құжаттарын беру сәтіндегі сынақтардың ең аз ұзақтығы	Өндірушінің кепілдеме міндеттемесінің болуы
1. Жаңа дәрілік субстанция			
1) тұрақты	а) стрестік; б) жылдамдатылған; в) ұзақ мерзімді	а) толық мерзім; б) 6 ай в) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	- - +
2) тұрақсыз (оның ішінде термолабильды)	а) стрестік; б) аралық жағдайларда қосымша; в) ұзақ мерзімді	а) толық мерзім б) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде) в) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	- + +
2. Қайта өндірілген дәрілік субстанция			
1) тұрақты	а) жылдамдатылған; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	- +
2) тұрақсыз (оның ішінде термолабильды)	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде) б) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	+ +
3. Дәрілік препарат (оның ішінде қайта өндірілген)			
1) дәстүрлі дәрілік нысанда	а) жылдамдатылған немесе аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде) в) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	- + +
2) дәстүрлі емес дәрілік нысанда	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде) б) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	+ +
4. Көп компонентті дәрілік препараттар			
	а) жылдамдатылған немесе аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде) в) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	- + +
5. Биологиялық текті дәрілік заттар			
	а) аралық жағдайларда қосымша;	а) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	

	б) ұзақ мерзімді	б) 12 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	+
6. Медициналық иммунобиологиялық препараттар			
	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 3 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде) б) 6 ай (сынақтарды жалғастыру кезінде)	+

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларына 2-қосымша

Ескерту. 2-қосымшаның оң жақ жоғарғы бұрышы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Халықаралық климаттық аймақтар және климат жағдайлары, орташа кинетикалық температура

Дәрілік заттар тұрақтылығының сынақтары кезінде дәрілік заттарды қолдану болжанатын өткізу нарығы мен климаттық жағдайларды ескеру қажет. Дәрілік заттарды өткізу жағдайларын есепке алу төрт климат аймағының болуын көздейді:

I аймақ — қоңыр салқын климат

II аймақ – ылғалдылығы жоғары субтропикалық климат

III аймақ – құрғақ ыстық немесе орташа қатыстық ылғалдылығы бар ыстық

IV аймақ - өте ыстық ылғалды климат.

Орташа кинетикалық температура (бұдан әрі - ОКТ):

өлшенген орташа температураға қарағанда нақты жағдайларды анағұрлым барабар көрсетеді;

әрбір климат аймағы үшін бақыланатын температуралардың мәндерінен есептеледі;

орташа арифметикалық температураға қарағанда анағұрлым жоғары мәнге ие; нақты өткізу нарығы үшін тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынақтарының температурасына сәйкес келеді;

ыдырау жылдамдығының сақтау температурасына тәуелділігінің сызықтық емес (экспоненциалды) сипатын есепке алуға мүмкіндік береді.

ОКТ есебі келесі формула бойынша әрбір климат аймағы үшін жүргізіледі (Haynes):

$$\bar{T} = \frac{-\Delta H / R}{\ln \left[\frac{\sum_{i=1}^n \exp \frac{-\Delta H}{RT_n}}{n} \right]}$$

мұндағы ΔH – көптеген дәрілік заттар үшін 42-125 кДж/моль құрайтын жылууды ыдырау энтальпиясының өзгеруі;

R - әмбебап газды тұрақты (8,31 Дж/моль·К);

T_n - n -ші уақыт кезеңінде тіркелген орташа абсолюттік термодинамикалық температура, К;

n – деректерді жинау жүргізілетін тең уақыт кезеңдерінің жалпы саны.

ΔH көлемінің нақты мәні сараланған сканерлейтін калориметрия әдісімен анықталады.

Кесте

Климат аймақтарына байланысты сақтаудың теориялық (есептік) шарттары мен тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынақтары шарттарының сәйкестігі

Климат аймағы	Сақтаудың теориялық (есептік) шарттары		Ұзақ мерзімді сынақ шарттары	
	СКТ, °С	RH, %	t, °С	RH, %
I	20,0	42	21	45
II	22,0	52	25	60
III	27,9	35	30	35
IV	27,4	76	30	70

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларына 3-қосымша

Ескерту. 3-қосымшаның оң жақ жоғарғы бұрышы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Аз төзімді дәрілік заттар

	Паромомицин сульфаты Пеницилламин Петидин гидрохлориді Пилокарпин гидрохлориді
--	---

Аминофиллин
Амитриптилин гидрохлориді
Аммоний хлориді
Ампициллин натриі
Ампициллин тригидраты
Амфотерицин В
Аскорбин қышқылы
Ацетилсалицил қышқылы
Бацитрацин
Бацитрацин мырышы
Бензатин бензилпенициллины
Бензилпенициллин калиі
Бензилпенициллин натриі
Бефениум гидроксинафтоаты
Варфарин натрий
Гексилрезорцинол
Гентамицин сульфаты
Гидралазин гидрохлориді
Гидрокортизон натрий сукцинаты
Гидроксокобаламин
Гиосциамин сульфаты
Гуанетедин сульфаты
Дапсон
Дексаметазон натрий фосфаты
Диклоксациллин натриі (моногидрат)
Диэтилкарбамазин дигидроцитраты
Темір сульфаты
Изопреналин гидрохлориді
Изопреналин сульфаты
Имипрамин гидрохлориді
Ипекакуана (ұнтақ)
Кальций глюконаты
Кальций пара-аминосалицилаты
Карбенициллин натриі
Клоксациллин натрий (моногидрат)
Кодеин фосфаты
Лидокаин гидрохлориді
Лист сены
Меларсопрол
Метрифонат
Налоксон гидрохлориді
Натрий кальций ЭДТА
Натрий лактаты
Натрий нитриты
Натрий пара-аминосалицилаты
Натрий стибоглюконаты
Неомицин сульфаты
Нистатин
Окситетрациклин гидрохлориды
Орципреналин сульфаты

Пилокарпин нитраты
Пиридоксин гидрохлориді
Прокаинамид гидрохлориді
Прокаин бензилпенициллин
Прокаин гидрохлориді
Прокарбазин гидрохлориді
Промазин гидрохлориді
Прометазин гидрохлориді
Ретинол
Сынап сары оксиді
Сальбутамол сульфаты
Күміс нитраты
Суксаметониум хлориді
Сульфадiazин натрий
Сульфадимидин натрий
Сульфацетамид натрий
Сурьмы натрий тартраты
Тетракаин гидрохлориді
Тетрациклин гидрохлориді
Тиамин гидрохлориді
Тиамин мононитраты
Тиопентал натрий
Толбутамид
Ундецилен қышқылы
Фенилбутазон
Фенобарбитал гидрохлориді
Фенобарбитал натрий
Феноксиметилпенициллин
Феноксиметилпенициллин кальций
Феноксиметилпенициллин калиі
Фентоламин мезилаты
Флуфеназин деканоаты
Флуфеназин гидрохлориді
Формальдегид ерітіндісі
Хинин гидросульфаты
Хинин дигидрохлориді
Хлорамфеникол натрий сукцинаты
Хлорпромазин гидрохлориді
Хлоралгидрат
Хлортетрациклин гидрохлориді
Хлорфенамин гидромалеаты
Холекальциферол
Цефалексин
Эметин гидрохлориді
Эпинефрин
Эпинефрин гидротартраты
Эргокальциферол
Эргометрин гидромалеаты
Эрготамина малеаты
Эрготамина тартраты

Этосуксимид Этилморфин гидрохлориді Эфедрин Эфедрин сульфаты

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларына 4-қосымша

Ескерту. 4-қосымшаның оң жақ жоғарғы бұрышы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Нысан

Тіркеуден кейінгі кезеңде тұрақтылық сынақтарын жүргізу бойынша кепілдікті міндеттеме

Ескерту. 4-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Өтініш беруші _____
заңды тұлғаның атауы/жеке тұлғаның тегі, аты, бар болса
әкесінің аты
тіркегеннен кейін дәрілік препараттың тұрақтылығына сынақ жүргізуге міндеттенеді:
саудалық атауы

ХПА (ол болған жағдайда)

дәрілік нысаны

дозасы

шығару нысаны

Әрбір дозадан дәрілік препараттың өндірістік сериялары

тұрақтылық сынақтарына қосылған:

стрестік _____ туралы

сериялар саны

жылдамдатылған _____ туралы

сериялар саны туралы

қосымша аралық жағдайларда _____ туралы

сериялар саны

ұзақ мерзімді _____ туралы

сериялар саны

Әрбір дозадан дәрілік препараттың бір-бір өндірістік сериясы

бойынша жыл сайын тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынақтарына қосылады.

Тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынақтары шартты сақтау мерзімі _____

жылға жеткенге дейін жалғасады.

Дәрілік препараттың тұрақтылығы мен сақтау мерзімі ұзақ

мерзімді сынақ нәтижелерінің негізінде белгіленеді. Сынақтарды

аяқтау, жалпылау және олардың нәтижелерін бағалаудан кейін тұрақтылық

туралы есеп дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеу кезінде сараптамалық

жұмыстарды жүзеге асыратын сараптамалық органға ұсынылады.

Дәрілік препараттың сапасы сақтау мерзімі ішінде

нормативтік құжаттың атауы, нөмірі, бекітілген күні

талаптарына сәйкес келеді.

Тиісті жылы шығарылған, сапасы белгіленген талаптарға сәйкес келмейтін дәрілік препараттың өндірістік сериялары дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік органға және дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеу кезінде сараптамалық жұмыстарды жүзеге асыратын сараптамалық органға хабарлай отырып фармацевтикалық нарықтан алынады.

Өтініш беруші _____

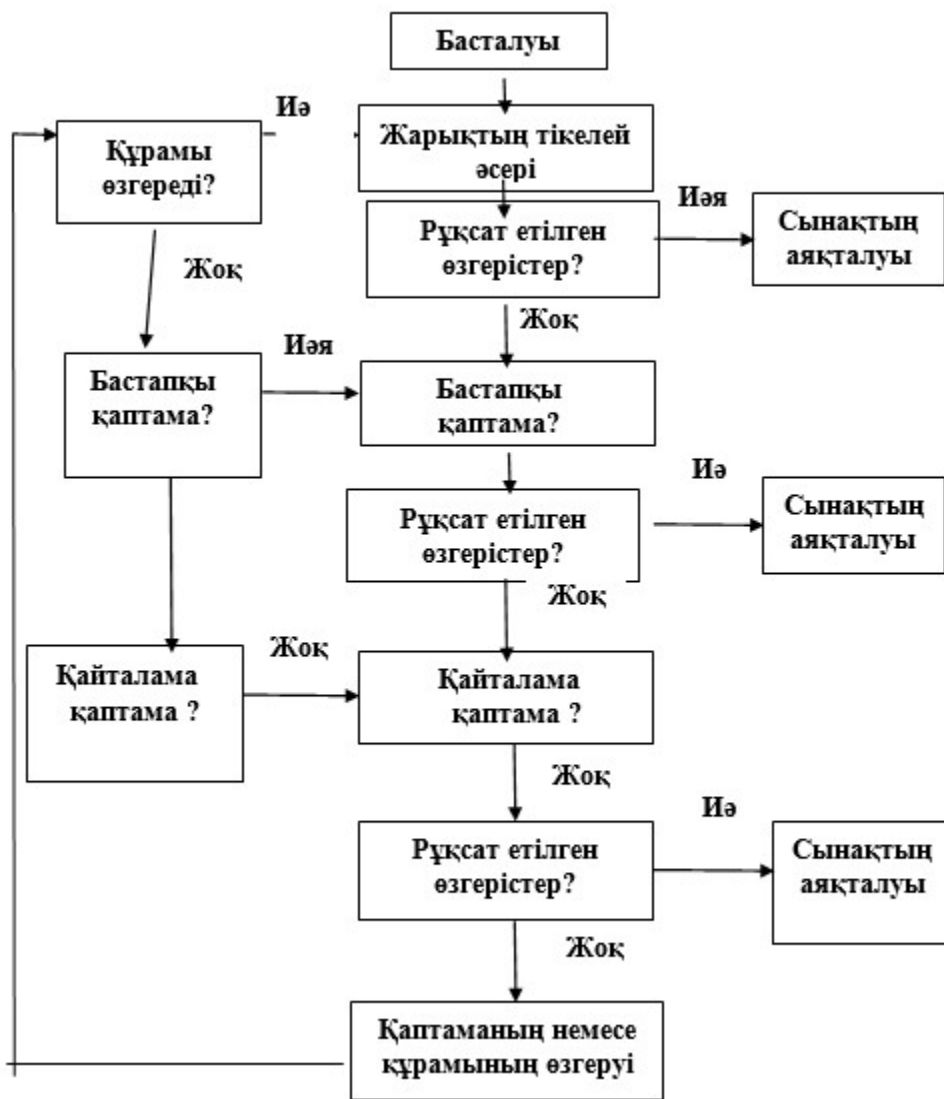
тегі, аты, әкесінің аты (ол болған жағдайда) қолы

20 ____ жылғы " ____ " _____

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларына 5-қосымша

Ескерту. 5-қосымшаның оң жақ жоғарғы бұрышы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Дәрілік заттардың жарық тұрақтылығын сынау кезінде шешімдерді қабылдау схемасы



Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларына 6-қосымша

Ескерту. 6-қосымшаның оң жақ жоғарғы бұрышы жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 22.04.2019 № ҚР ДСМ-44 (алғашқы ресми

жарияланғаннан кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Хининдік химиялық актинометрия әдістемесі

Хининдік химиялық актинометрия – дәрілік заттардың жарық тұрақтылығын сынау кезіндегі УК-сәулелену қарқындылығын калибрлеу әдісі. Хининдік актинометрия әдістемесі жақын УК-саласындағы сәулеленуді генерациялайтын флуоресценттік шамнан жарық әсерін бақылау үшін қолданылады. Басқа жарық көздерін пайдалану кезінде актинометриялық жүйені калибрлеу жүргізіледі

Сынақтар үшін қажет болған кезде ерітуді жақсарту үшін оны жылыта отырып, тазартылған суда дигидрат хинин гидрохлоридінің 2% (масса/көлем) ерітіндісі дайындалады.

1-нұсқа. Сыйымдылығы 20 мл түссіз шыныдан жасалған екі ампулаға 10 мл ерітінді орналастырады және герметикалық тығындайды. Бір ампуланы сыналатын үлгі ретінде пайдаланады, басқа ампуланы жарықтан толық қорғау үшін алюминий фольгаға орайды және бақылау үлгісінде пайдаланады. Сыналатын және бақылау үлгілері берілген уақыт ішінде жарық көзінің әсеріне ұшырайды. Әсер ету тоқтатылғаннан кейін толқын ұзындығы 400 нм болған кезде сыналатын үлгінің (A_t) және бақылау үлгісінің (A_0) оптикалық тығыздығы анықталады. Үлгілердің оптикалық тығыздықтары мәндерінің әр түрлілігі есептеледі ($DA = A_t - A_0$). Жарық әсерінің ұзақтығы кемінде 0,9 оптикалық тығыздық өзгерісін қамтамасыз ету үшін жеткілікті болып табылады.

2-нұсқа. Қабатының қалыңдығы 1 см болатын екі кварц ұяшық ерітіндімен толтырылады. Бір ұяшық сыналатын үлгі ретінде пайдаланылады, басқа ұяшық жарықтан толық қорғау үшін алюминий фольгаға оралады және бақылау үлгісі ретінде пайдаланылады. Сыналатын және бақылау үлгілері берілген уақыт ішінде жарық көзінің әсеріне ұшырайды. Әсер ету тоқтағаннан кейін толқын ұзындығы 400 нм болған кезде сыналатын үлгінің (A_t) және бақылау үлгісінің (A_0) оптикалық тығыздығы анықталады. Үлгілердің оптикалық тығыздықтары мәндерінің әр түрлілігі есептеледі ($DA = A_t - A_0$). Жарық әсерінің ұзақтығы кемінде 0,5 оптикалық тығыздық өзгерісін қамтамасыз ету үшін жеткілікті болып табылады.